# NITRIERUNGSPRODUKTE VON ANTAZOLIN UND BAMIPIN UND DEREN MEISENHEIMER-VERBINDUNGEN MIT ACETON UND BASEN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Ilse Schlecht

aus Ebersbach/Fils

1983

LEIDEN
UNIVERSITY
LIBRARY

# NITRIERUNGSPRODUKTE VON ANTAZOLIN UND BAMIPIN UND DEREN MEISENHEIMER-VERBINDUNGEN MIT ACETON UND BASEN

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Ilse Schlecht

aus Ebersbach/Fils

1983

| | |
|---|---|
| Tag der mündlichen Prüfung: | 19. Dezember 1983 |
| Dekan: | Prof. Dr. J. Strähle |
| 1. Berichterstatter: | Prof. Dr. K.-A. Kovar |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. H.P.T. Ammon |

Die vorliegende Arbeit wurde im Dezember 1980 unter der Anleitung von Herrn Professor Dr. K.-A. Kovar am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im September 1983 abgeschlossen.

Herrn Professor Dr. K.-A. Kovar danke ich sehr herzlich für die wertvollen Anregungen und seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 2 | Untersuchung des Nitrierungsrückstandes von Antazolin | 3 |
| 2.1 | Dünnschichtchromatographische Voruntersuchung | 3 |
| 2.2 | Säulenchromatographische Trennung | 5 |
| 2.3 | Spektroskopische Überprüfung bzw. Aufklärung der getrennten Substanzen | 5 |
| 2.3.1 | Vorbemerkungen | 5 |
| 2.3.2 | Identifizierung von 1a, 1b, 1d und 1e | 6 |
| 2.3.3 | Identifizierung von 1c und 1g | 8 |
| 2.3.4 | Strukturaufklärung von 1f | 11 |
| 2.4 | Schema der Nitrierung | 17 |
| 2.5 | Anfärbung der isolierten Substanzen mit Laugen | 18 |
| 3 | Untersuchung des Nitrierungsrückstandes von Bamipin | 20 |
| 3.1 | Dünnschichtchromatographische Voruntersuchung | 20 |
| 3.2 | Säulenchromatographische Trennung | 24 |
| 3.3 | Überprüfung bzw. Aufklärung der Strukturen der getrennten Substanzen mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie | 25 |
| 3.3.1 | Vorbemerkungen | 25 |
| 3.3.2 | Identifizierung von 2a-2f, 2k, 2m und 2n | 25 |
| 3.3.3 | Identifizierung von 2g und 2h | 27 |
| 3.3.4 | Strukturaufklärung von 2i, 2j und 2l | 28 |
| 3.4 | Schema der Nitrierung | 53 |
| 3.5 | Anfärbung der isolierten Substanzen mit Laugen | 55 |
| 4 | Farbstrukturen der isolierten Verbindungen mit Aceton und Basen | 56 |
| 4.1 | Elektronenspektroskopische Untersuchungen | 56 |
| 4.1.1 | Allgemeine Charakterisierung | 56 |
| 4.1.2 | Nitriertes Antazolin und dessen Spaltprodukte | 57 |
| 4.1.3 | Nitriertes Bamipin und dessen Spaltprodukte | 60 |
| 4.2 | NMR-Untersuchungen der Farbstrukturen | 64 |
| 4.2.1 | Cyclohexadienat-Addukt von Pikramid | 64 |

Seite


4.2.1.1 $^{1}$H-NMR-Untersuchungen..... 64
4.2.1.2 $^{1}$H-Selektiventkopplungen..... 67
4.2.1.3 $^{1}$H-Temperaturmessungen des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Pikramid und Berechnung der $\Delta G_c^{\neq}$ - Werte..... 72
4.2.2 MEISENHEIMER-Verbindungen von Tetryl, 1c, 1f, 1g, 2i, 2l und Trinitroverbindungen..... 77
4.2.2.1 $^{1}$H-NMR-Untersuchungen..... 77
4.2.2.2 $^{1}$H-NMR-Hochtemperaturmessung des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Tetryl..... 83
4.2.2.3 $^{13}$C-NMR-Untersuchungen..... 86
4.2.3 MEISENHEIMER-Verbindung von Pikrinsäure..... 93
4.2.4.1 $^{1}$H-NMR-Untersuchung..... 93
4.2.3.2 $^{13}$C-NMR-Untersuchungen..... 95
4.2.4 MEISENHEIMER-Verbindung von Trinitrobenzol..... 98
4.2.4.1 $^{1}$H-NMR-Untersuchung..... 98
4.2.4.2 $^{13}$C-NMR-Untersuchungen..... 99
4.3 Diskussion der Farbstrukturen..... 104

5 Zusammenfassung..... 108

6 Experimenteller Teil..... 110

7 Literaturverzeichnis..... 206

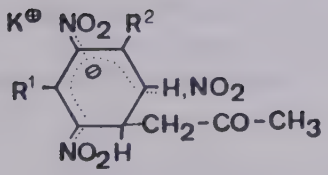
## 1 Einleitung

Die VITALI-MORIN-Reaktion eignet sich zum raschen Screening auf nitrierfähige Aromaten[1]. Bei dieser Nachweismethode werden die Arzneistoffe nach der Behandlung mit rauchender Salpetersäure in Aceton gelöst und mit ethanolischer Kalilauge angefärbt.
Die Verbindungen mit positiver VITALI-MORIN-Reaktion lassen sich nach ihrer Struktur in drei Gruppen einteilen:

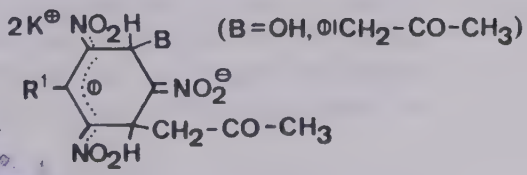
1. Hydroxybenzoesäurederivate
   Es entstehen Polynitrobenzoesäuren oder Pikrinsäure, die farbige MEISENHEIMER-Salze geben[2-5].

2. Substanzen mit aktiven Methylen- bzw. Methingruppierungen an Aromaten. Die entsprechenden Farbsalze wurden von WEBER[6] am Beispiel des Penicillins aufgeklärt.

3. Verbindungen mit substituierter Anilinstruktur. BITTER[7,8] untersuchte diese Farbreaktion am Tetracain und Dimethylanilin, während ROHLFES[9] die Strukturen der unter den Bedingungen der VITALI-MORIN-Reaktion am Propyphenazon entstehenden Farbsalze aufklärte. Bei der Nitrierung entstanden Polynitroaniline, die sich zu MEISENHEIMER-Verbindungen vom Cyclohexadienat- bzw. Propenid-Typ umsetzen.




Cyclohexadienat-Typ

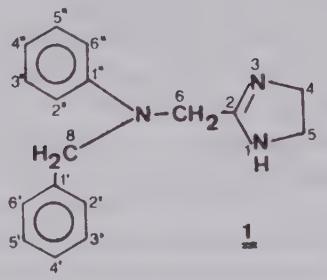



Propenid-Typ

Zu dieser letzten Gruppe gehören die in der Pharmazie verwendeten Substanzen A N T A Z O L I N (1) und B A M I P I N (2).

Antazolin (1)

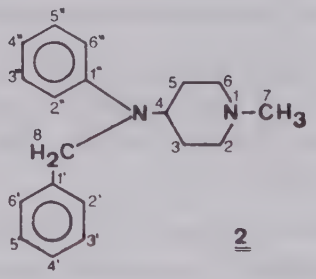
2-(N-Benzylanilino-methyl)-2-imidazolin



1

Bamipin (2)

4-(N-Benzylanilino-1-methyl)-piperidin



2

Durch Vorarbeiten von GUARNIERI*) ließ sich mit Salpetersäure behandeltes Antazolin in neun Spaltprodukte trennen, von denen fünf mit Aceton und Basen anfärbbar sind. Vorarbeiten von WEBER*) führten zu einer nicht vollständigen Strukturaufklärung von vierzehn Substanzen, die bei der Behandlung von Bamipin mit rauchender Salpetersäure anfallen.
Ziel der Arbeit ist, die Strukturen der bei der Nitrierung von Antazolin und Bamipin entstandenen Produkte mit Hilfe von $^{13}C$-NMR zu überprüfen bzw. vollständig aufzuklären. Außerdem sollen die Farbstrukturen der Nitrierungsprodukte nach Umsetzen mit Aceton und ethanolischer Kalilauge durch Elektronen- und NMR-Spektroskopie erfaßt werden.

---

*) Unveröffentlichte Versuche im Pharmazeutischen Institut, Tübingen.

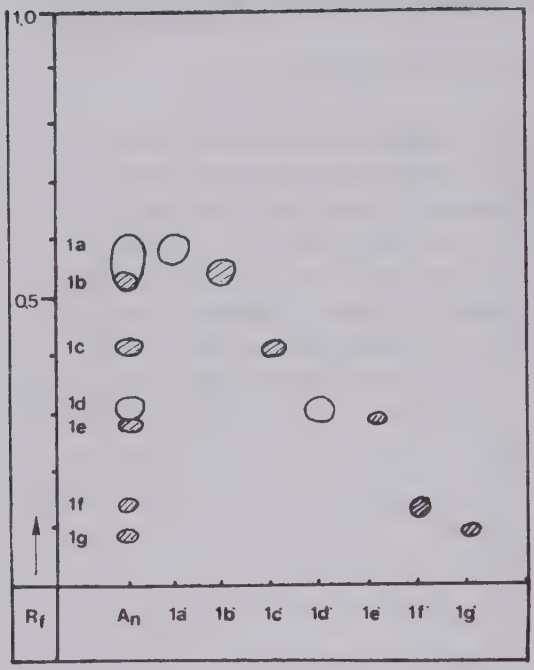
## 2 Untersuchung des Nitrierungsrückstandes von Antazolin

### 2.1 Dünnschichtchromatographische Voruntersuchung

Antazolin, das mit rauchender Salpetersäure behandelt wurde, konnte nach GUARNIERI dünnschichtchromatographisch in neun verschiedene Spaltprodukte aufgetrennt werden (Abb.1). Durch Gegenüberstellung der $R_f$-Werte, der IR-, $^1$H-NMR- und $^{13}$C-NMR-Spektren der isolierten Spaltprodukte (1a - 1g) und der entsprechenden teilweise synthetisierten Vergleichssubstanzen (1a'- 1g') gelang es, die Strukturen dieser bei der Nitrierung von Antazolin entstandenen Verbindungen zu klären (vgl. 2.3)[△)].

---

△) Die Synthesen der Substanzen erfolgten in Zusammenarbeit mit A.GUARNIERI, Pharmazeutisches Institut der Universität Bologna.




Sorbens: Kieselgel $F_{254}$

Fließmittel: Benzol + Essigsäure 99% = 95 + 5

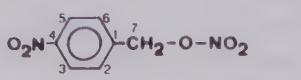
Kammersättigung: 20 Minuten

Laufstrecke: 15 cm

Detektion: a) $UV_{254}$ ——
b) Besprühen mit Aceton und 0,5N ethanol. Kalilauge ▨

Abb.1: Übersichts-DC der Nitroprodukte von Antazolin ($A_n$; 1a - 1g) und einiger teilweise synthetisierter Vergleichssubstanzen (1a' - 1g').

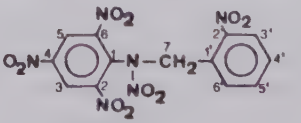
1a' = 4-Nitrobenzylnitrat



1a'

1b' = 1,3-Dinitrobenzol

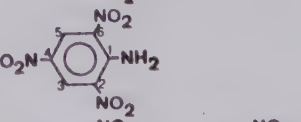
1c' = N,2,4,6-Tetranitro-N-(2-nitrobenzyl)-anilin



1c'

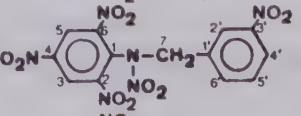
1d' = 4-Nitrobenzaldehyd

1e' = Pikramid (1,3,5-Trinitroanilin)



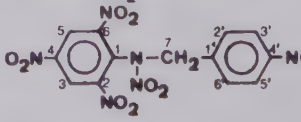
1e'

1f' = N,2,4,6-Tetranitro-N-(3-nitrobenzyl)-anilin



1f'

1g' = N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin



1g'

## 2.2 Säulenchromatographische Trennung

Der bei der Nitrierung von Antazolin erhaltene Rückstand wurde nach GUARNIERI säulenchromatographisch in sieben Substanzen aufgetrennt. Der Nitrierungsrückstand wurde in Aceton aufgenommen, an wenig Kieselgel 60 adsorbiert und auf eine mit Benzol angeschlämmte Kieselgelsäule (Kieselgel 60) aufgetragen. Elutionsmittel waren Benzol, Benzol + Ethylacetat (50 + 50) und reines Ethylacetat. Die Volumina der aufgefangenen Fraktionen betrugen 15 bis 30 ml; rein erhielt man auf diese Weise 1b, 1c, 1d und teilweise 1g. 1a mußte von 1b mit Benzol, 1e von 1d mit Chloroform und 1f von 1g mit Toluol + Tetrahydrofuran (1000 + 25) über eine weitere Kieselgel 60-Säule getrennt werden. Die Fraktionen der jeweiligen Substanzen wurden vereinigt und nach dem Abziehen des Elutionsmittels im Vakuum aus Ethanol bzw. aus Ethanol/Aceton umkristallisiert.

## 2.3 Spektroskopische Überprüfung bzw. Aufklärung der getrennten Substanzen

### 2.3.1 Vorbemerkungen

Die Strukturen der bei der Nitrierung von Antazolin entstandenen und teilweise an der Färbung mit Aceton und ethanolischer Kalilauge beteiligten Spaltprodukte wurden von GUARNIERI (1a - 1g) mit Ausnahme von 1f weitgehend durch Schmelzpunkt, IR-, MS- und $^{1}$H-NMR-Spektren vorgeklärt. Im folgenden wird die $^{13}$C-NMR-Spektroskopie zur Überprüfung bzw. Aufklärung dieser Substanzen herangezogen.

2.3.2 Identifizierung von 1a, 1b, 1d und 1e

1a sind weiße Kristalle, die einen Schmelzpunkt von 69° haben. Die massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Masse beträgt 198 (Tab.25), Schmelzpunkt, IR (Abb.53), Massen- (Tab.25) und $^{1}$H-NMR- (Abb.54) Spektren der aus nitriertem Antazolin isolierten Verbindung 1a stimmen mit denen der synthetisierten Vergleichssubstanz, 4-Nitrobenzylnitrat[10] (1a') überein. Durch $^{13}$C-NMR (vgl. Tab.1) wird die Struktur als 4-Nitrobenzylnitrat bestätigt.

Tab.1: Zuordnung der $^{13}$C-Resonanzen der Substanz 1a in Aceton-$d_6$ und Auswertung aller C-H-Kopplungen (vgl. Abb.55, Exp.Teil)

| Kohlenstoff | ppm-Werte | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-4 | 150.5 | $S_m$ | nicht aufgelöstes Fernmultiplett, Kopplungen mit Protonen in o- und m-Stellung |
| C-1 | 141.8 | $S_m$ | nicht aufgelöstes Fernmultiplett, Fernkopplungen mit Protonen in o- und m-Stellung |
| C-2, C-6 | 130.7 | $D_{dt}$ | $J_{C-2,H-2} = J_{C-6,H-6} = 160$ Hz<br>$^{3}J_{C-2,H_2-7} = {}^{3}J_{C-6,H_2-7} \cong 6{,}5$ H<br>$^{3}J_{C-2,H-6} = {}^{3}J_{C-6,H-2} = 5$ H |
| C-3,C-5 | 124.7 | $D_d$ | $J_{C-3,H-3} = J_{C-5,H-5} = 160$ H<br>$^{3}J_{C-3,H-5} = {}^{3}J_{C-5,H-3} = 5$ H |
| C-7 | 74.3 | $T_t$ | $J_{C-7,H_2-7} = 144$ Hz<br>$^{3}J_{C-7,H-6} = {}^{3}J_{C-7,H-2} \cong 6{,}5$ H |

1b hat einen Schmelzpunkt von 87°. Es handelt sich um hellgelbe Kristalle, deren Mol.-Masse 168 (Tab.27) beträgt. Nach der Mol.-Masse und dem $R_f$-Wert im DC handelt es sich um Dinitrobenzol. Die Art der Substitution geht aus dem $^1$H-NMR-Spektrum (Abb.57) hervor. IR-(Abb.56), Massen- (Tab.27), $^1$H-NMR-Spektrum und Schmelzpunkt der isolierten Verbindung 1b stimmen mit den entsprechenden Daten von 1,3-Dinitrobenzol (1b') überein.

1d schmilzt bei 103°. Es handelt sich um gelbe Kristalle mit massenspektrometrisch ermittelter Mol.-Masse von 151 (Tab.29). Diese spricht für einen Mononitrobenzaldehyd. Im $^1$H-NMR-Spektrum (identisch mit Abb.84c) erkennt man die Absorption des Aldehydprotons bei 10.22 ppm und die Signale eines AA'BB'-Systems[11] zwischen 8.0 und 8.5 ppm, das für einen 1,4-disubstituierten Aromaten charakteristisch ist. Das IR- (Abb.58), das $^1$H-NMR- (Abb.84c) und das Massenspektrum der aus nitriertem Antazolin isolierten Verbindung 1d stimmen mit den entsprechenden Spektren der Vergleichssubstanz 4-Nitrobenzaldehyd (1d') überein.

1e besteht aus gelben bis gelbbraunen Kristallen, die einen Schmelzpunkt von 192° aufweisen. Die Mol.-Masse beträgt 228 (Tab.30). Massen- (Tab.30), IR- (Abb.59) und $^1$H-NMR- (Abb.60) Spektren der aus nitriertem Antazolin isolierten Verbindung 1e stimmen mit denen von synthetisiertem Pikramid[12] überein. Die Überprüfung von 1e durch $^{13}$C-NMR (Tab.2; Abb.61, Exp.Teil) ergibt, daß die aus nitriertem Antazolin isolierte Verbindung 1e mit der dazu synthetisierten Vergleichssubstanz 1,3,5-Trinitroanilin (1e') identisch ist.

Tab.2: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen von Verbindung 1e (vgl. Abb.61, Exp.Teil) in DMSO-$d_6$ und Auswertung aller C-H-Kopplungen

| Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-1 | 143.6 | $S_t$ | $^3J_{C-1,H-3} = {}^3J_{C-1,H-5} =$ 6 Hz |
| C-2,C-6 | 134.1 | nicht aufgelöstes Fernmultiplett | |
| C-4 | 132.1 | nicht aufgelöstes Fernmultiplett | |
| C-3,C-5 | 127.8 | $D_d$ | $J_{C-3,H-3} = J_{C-5,H-5} =$ 172 Hz<br>$^3J_{C-3,H-5} = {}^3J_{C-5,H-3} =$ 6 Hz |

### 2.3.3 Identifizierung von 1c und 1g

1c besteht aus gelben Kristallen, die einen Schmelzpunkt von 147° aufweisen. Die Mol.-Masse beträgt 408. Im Massenspektrum fehlt der Molekülpeak. Die Fragmentierung erfolgt wie bei den übrigen Tetranitroanilinderivaten (vgl. S.144). Durch Vergleich des Aromatenteils im $^1H$-NMR-Spektrum (Abb.62) mit o- bzw. m-substituierten Verbindungen[13] erhält man keine eindeutige Information über die Art der Substitution am Mononitroaromaten. Hierzu muß man die $^{13}C$-NMR-Spektren zu Rate ziehen (Abb.64, 65, Zuordnung vgl. Tab.3).

Tab.3: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen der Verbindung 1c in Aceton-$d_6$ und Auswertung aller C-H-Kopplungen (vgl. Abb.64-66 Exp.Teil)

| Kohlenstoff | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-4 | 150.2* | $S_m$ | - |
| C-2,C-6 | 149.0* | $S_m$ | - |
| C-2' | 148.4* | $S_m$ | - |
| C-5' | 135.2 | $D_d$ | $J_{C-5',H-5'}$ = 162 Hz<br>$^3J_{C-5',H-3'}$ = 6 Hz |
| C-3' | 133.6 | $D_d$ | $J_{C-3',H-3'}$ = 162 Hz<br>$^3J_{C-3',H-5'}$ = 6 Hz |
| C-1 | 132.1* | $S_m$ | - |
| C-6' | 131.4 | $D_{dt}$ | $J_{C-6',H-6'}$ = 162 Hz<br>$^3J_{C-6',H-4'}$ ≅ 6 Hz<br>$^3J_{C-6',H_2-7}$ ≅ 6 Hz |
| C-1' | 129.3* | $S_m$ überlagert sich mit $D_d$ von C-3' | |
| C-3,C-5 | 126.4 | $D_d$ | $J_{C-3,H-3} = {}^3J_{C-5,H-5}$ = 172 Hz<br>$^3J_{C-3,H-5} = {}^3J_{C-5,H-3}$ = 6 Hz |
| C-4' | 126.3 | $D_d$ | $J_{C-4',H-4'}$ = 162 Hz<br>$^3J_{C-4',H-6'}$ ≅ 6 Hz |
| C-7 | 55.4 | $T_d$ | $J_{C-7,H_2-7}$ = 143 Hz<br>$^3J_{C-7,H-6'}$ ≅ 6 Hz |

Die Zuordnungen von C-4 und C-2, C-6 sind austauschbar.

*) Dieses Zeichen hinter einem Kohlenstoff deutet auf das Vorliegen quartärer C-Atome hin, die im breitbandentkoppelten Spektrum mit kleiner Senderleistung (Abb.66) intensive Signale bilden.

1g[14] besteht aus hellgelben Kristallen, die bei 146° schmelzen. Die Mol.-Masse beträgt 408. Der Molekülpeak fehlt im Massenspektrum (Tab.34). Die Mol.-Masse deutet auf das Vorliegen eines Tetranitroanilinderivates hin. Das $^1$H-NMR-Spektrum enthält ein AA'BB'-System, das auf einen 1,4-disubstituierten Aromaten hinweist. Es muß sich also bei 1g um N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin handeln. Das $^{13}$C-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 1g stimmt mit dem der synthetisierten Vergleichssubstanz 1g' überein (vgl. Abb.69, 70, Tab.4).

Tab.4: Zuordnung der $^{13}$C-Resonanzen der Verbindung 1g in Aceton-$d_6$ und Auswertung aller C-H-Kopplungen (vgl. Abb.69,70,Exp.Teil)

| Kohlenstoff | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-4 | 150.2 | $S_m$ | - |
| C-2,C-6 | 149.7 | $S_m$ | - |
| C-4' | 148.6 | $S_m$ | - |
| C-1,C-1' | 141.4 | $S_m$ | - |
| C-2',C-6' | 131.5 | $D_{dt}$ | $^1J_{C-2',H-2'} = {}^1J_{C-6',H-6'} =$ 162 Hz<br>$^3J_{C-2',H-6'} = {}^3J_{C-6',H-2'} \cong$ 7 Hz<br>$^3J_{C-2',H_2-7} = {}^3J_{C-6',H_2-7} \cong$ 6 Hz |
| C-3,C-5 | 126.5 | $D_d$ | $^1J_{C-3,H-3} = {}^1J_{C-5,H-5} =$ 172<br>$^3J_{C-3,H-5} = {}^3J_{C-5,H-3} =$ 6 |
| C-3',C-5' | 124.8 | $D_d$ | $^1J_{C-3',H-3'} = {}^1J_{C-5',H-5'} =$ 162<br>$^3J_{C-3',H-5'} = {}^3J_{C-5',H-3'} =$ 6 |
| C-7 | 57.7 | $T_t$ | $^1J_{C-7,H_2-7} =$ 143 Hz<br>$^3J_{C-7,H-2'} = {}^3J_{C-7,H-6'} \cong$ 6 |

## 2.3.4 Strukturaufklärung von 1f[15)]

Die Substanz 1f besteht aus hellgelben Kristallen, die nach dem Umkristallisieren aus Ethanol bei 154° schmelzen. Die Mol.-Masse beträgt 408. Im Massenspektrum (vgl. Exp.Teil) fehlt wie bei den anderen Tetranitroanilinderivaten 1c und 1g der Molekülpeak, denn vor der Ionisation erfolgt die Abspaltung einer $NO_2$-Gruppe.
Die verschieden substituierten Tetranitroanilinderivate verhalten sich zwar im Massenspektrum gleich, unterscheiden sich jedoch im DC durch die $R_f$-Werte. Die Struktur von 1g kann durch IR-, MS- und dem $^1$H-NMR-Spektrum, das ein AA'BB'-System[11)] (Abb.68) enthält, eindeutig als N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin identifiziert werden. Die Strukturen von 1c und 1f lassen sich durch das $^1$H-NMR-Spektrum nicht aufklären. Dazu ist die Aufnahme der $^{13}$C-NMR-Spektren nötig. Wenn 1f in m-Stellung (C-3') am Mononitroaromaten des Moleküls substituiert wäre, dann müßte im alternierend gepulsten $^{13}$C-NMR-Spektrum der Kohlenstoff C-5' im Gegensatz zum entsprechenden Kohlenstoff der in o-Stellung des Mononitroaromaten substituierten Substanz 1c (Tab.3) als Dublett in Resonanz treten. Da o- und p-Kopplungen im $^{13}$C-NMR-Spektrum sehr klein sind und die m-Kopplungen des Kohlenstoffs C-5' im N,2,4,6-Tetranitro-N-(3-nitrobenzyl)-anilin 1f entfallen, dürfte für C-5' nur eine Kopplung mit H-5' von etwa 165 Hz, jedoch keine Fernkopplung, bestehen.

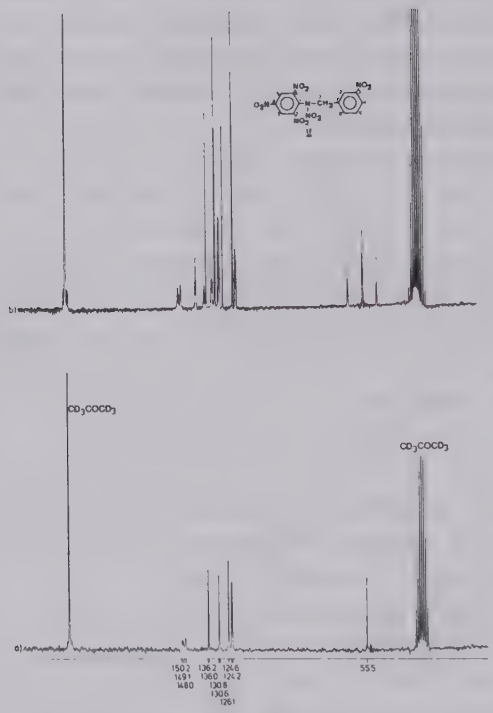



Abb.2a,b: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren der Verbindung 1f in Aceton-$d_6$

a) breitbandentkoppelt

b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

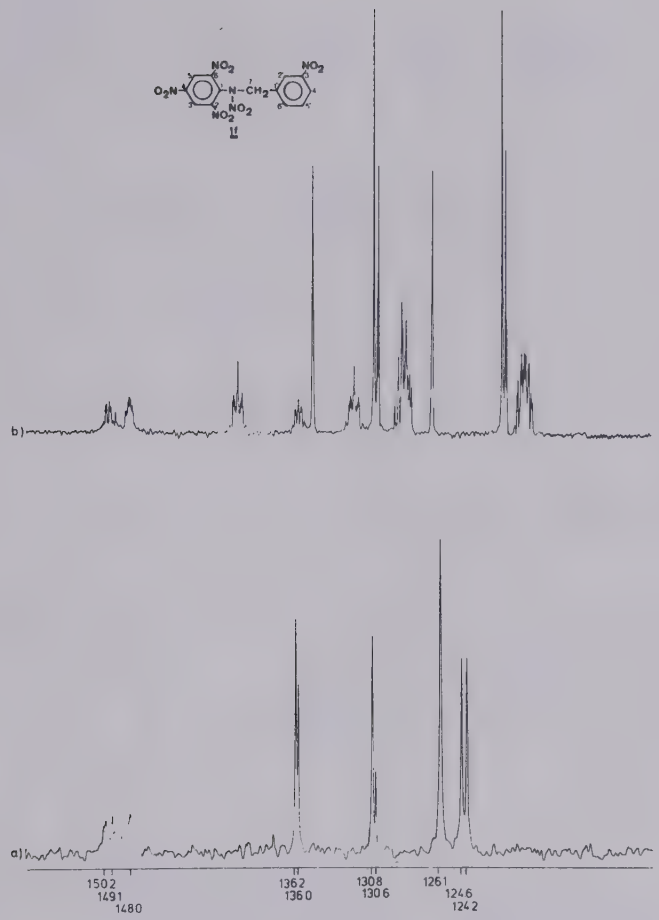



Abb.3a,b: $^{13}C-\{^{1}H\}$-NMR-Spektren der Verbindung 1f in Aceton-$d_6$

a) breitbandentkoppelt, gespreizter Aromatenbereich

b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum, gespreizter Aromatenbereich

Das Singulett bei 150.2 ppm kann dem Kohlenstoff C-4 zugeordnet werden. Wegen der größeren Intensität des Signals bei 149.1 ppm paßt dieses zu den beiden Kohlenstoffen C-2 und C-6 (der Unterschied ist aus Abb.3 nicht eindeutig zu entnehmen). Die Absorption bei 148.0 ppm charakterisiert einen Kohlenstoff, der durch eine Nitrogruppe substituiert ist. Da dieses Signal von den durch eine Nitrogruppe substituierten Kohlenstoffen am stärksten hochfeldverschoben ist, kann man es C-3' des Mononitroaromaten zuordnen. Wie erwartet werden die Kohlenstoffe des Trinitroaromaten durch die Einwirkung des -M-Effekts dreier Nitrogruppen stärker entschirmt und daher zu tieferem Feld verschoben sein als die Kohlenstoffe des Mononitroaromaten. Daraus ergibt sich, daß man das zu tieferem Feld verschobene Singulett der beiden noch nicht zugeordneten Singuletts C-1 des Trinitrophenylrings (136.0 ppm) und das Singulett bei 130.6 ppm dem Kohlenstoff C-1' des Mononitroaromaten zuweist. (Das Singulett von C-1' liegt im gekoppelten Spektrum unter dem Signal, das C-3 und C-5 charakterisiert; Abb.3). C-3 und C-5, die im alternierend gepulsten Doppelresonanzspektrum ein Dublett von Ferndubletts ($J_{C-3,H-3} = J_{C-5,H-5} = 172$ Hz und $^3J_{C-3,H-5} = {}^3J_{C-5,H-3} = 6$ Hz) bilden, treten bei 126.1 ppm in Resonanz. C-5' kann man aufgrund der Aufspaltung in ein Dublett mit der Kopplungskonstanten 162 Hz der Absorption bei 130.8 ppm zuordnen. C-5' zeigt nämlich keine m-Kopplungen. Die o- bzw. p-Kopplungen sind wegen ihres geringen Betrages nicht erkennbar. Die Signale bei 124.6 und 124.2 ppm lassen sich den Kohlenstoffen C-4' und C-6', die in ein Dublett von schlecht aufgelösten Ferntripletts aufspalten, zuordnen. Im breitbandentkoppelten Spektrum treten die Signale von C-4' und C-6' deutlich getrennt auf; im gekoppelten Spektrum erfolgt eine teilweise Überlagerung der Multipletts. Wegen der benachbarten Nitrogruppe ist C-4' stärker entschirmt als C-6'. C-4' ($J_{C-4',H-4'} = 162$ Hz und $^3J_{C-4',H-2'} = {}^3J_{C-4',H-6'} \tilde{=} 4$ Hz) tritt also bei tieferem Feld als C-6' ($J_{C-6',H-6'} = 162$ Hz und

$^3J_{C-6',H-4'} = {}^3J_{C-6',H-2'} \cong 4$ Hz) in Resonanz. C-2' erkennt man im gekoppelten Spektrum durch seine Aufspaltung in ein Dublett von Ferntripletts ($J_{C-2',H-2'} = 162$ Hz und $^3J_{C-2',H-4'} = {}^3J_{C-2',H-6'} \cong 4$ Hz). Im Aliphatenbereich ergibt sich für die aliphatische Methylengruppe bei 55.5 ppm ein Triplett von Ferntripletts ($J_{C-7,H_2-7} = 143$ Hz bzw. $^3J_{C-7,H-2'} = {}^3J_{C-7,H-6'} \cong$ 6 Hz). Durch die benachbarte stark entschirmende Nitramingruppe tritt die Methylengruppe bei relativ tiefem Feld in Resonanz.

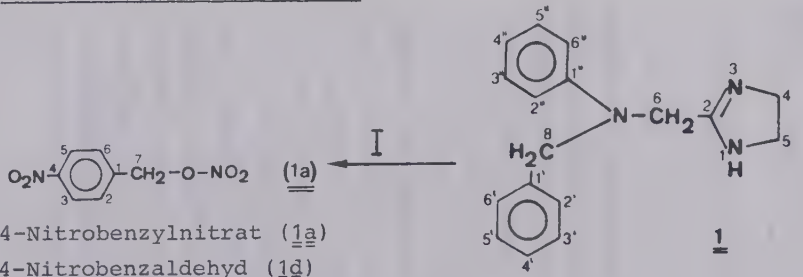
Tab.5: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen der Verbindung 1f in Aceton-$d_6$ und Auswertung aller C-H-Kopplungen (Abb. 2)

| Kohlenstoff | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-4 | 150.2 | $S_m$ | - |
| C-2,C-6 | 149.1 | $S_m$ | - |
| C-3' | 148.0 | $S_m$ | - |
| C-2' | 136.2 | $D_{tt}$ | $J_{C-2',H-2'} = 162$ Hz<br>$^3J_{C-2',H-4'} = {}^3J_{C-2',H-6'} \cong 4$ Hz<br>$^3J_{C-2',H_2-7} \cong 6$ Hz |
| C-1 | 136.0 | $S_m$ | - |
| C-5' | 130.8 | D | $J_{C-5',H-5'} = 162$ Hz |
| C-1' | 130.6 | $S_m$ | (im gekoppelten Spektrum ist das Singulett von Multipletts mit dem zu C-3 und C-5 gehörigen Dublett von Ferndubletts überlagert) |
| C-3,C-5 | 126.1 | $D_d$ | $J_{C-3,H-3} = J_{C-5,H-5} = 172$ Hz<br>$^3J_{C-5,H-3} = {}^3J_{C-3,H-5} = 6$ Hz |
| C-4' | 124.6 | D von schlecht aufgelösten Ferntripletts | $J_{C-4',H-4'} = 162$ Hz<br>$^3J_{C-4',H-2'} = {}^3J_{C-4',H-6'} \cong 4$ Hz |
| C-6' | 124.2 | D von schlecht aufgelösten Ferndoppeltripletts | $J_{C-6',H-6'} = 162$ Hz<br>$^3J_{C-6',H-2'} = {}^3J_{C-6',H-4'} \cong 4$ Hz<br>$^3J_{C-6',H_2-7} \cong 6$ Hz |
| C-7 | 55.5 | $T_t$ | $J_{C-7,H_2-7} = 143$ Hz<br>$^3J_{C-7,H-2'} = {}^3J_{C-7,H-6'} \cong 6$ Hz |

Die Zuordnungen von C-4 und C-2, C-6 sind austauschbar.

Die Vergleiche der $^{1}$H-NMR-Spektren der Substanzen 1c und 1f (Exp.Teil) mit denen von o- bzw. m-substituierten Mononitroaromaten[13] lieferten keine eindeutigen Ergebnisse über die Struktur von 1f. Im Protonenspektrum der Verbindung 1f ist bei 9.1 ppm ein Singulett (Abb.71). Wegen seiner Verschiebung zu tieferem Feld ist dieses Signal den äquivalenten Protonen des Trinitrophenylringes zuzuordnen. Die aromatischen Protonen des Mononitroaromaten (Abb.71) absorbieren zwischen 7.7 und 8.3 ppm. Die Methylengruppe, die aufgrund der benachbarten Nitramingruppe zu tiefem Feld verschoben ist, tritt bei 5.5 ppm als Singulett in Resonanz. In der Verbindung 1g kann dem Mononitroaromaten aufgrund des AA'BB'-Systems[11] im $^{1}$H-NMR-Spektrum (Abb.68) eindeutig die Struktur eines 1,4-disubstituierten Aromaten zugeordnet werden. Die Substitutionsart des Mononitroaromaten der Substanzen 1c und 1f ergibt sich aus $^{13}$C-NMR- Untersuchungen (Abb.64,65 und Abb.2,3).

## 2.4 Schema der Nitrierung



4-Nitrobenzylnitrat (1a)



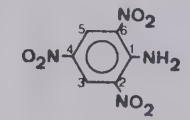
1

I

II

IIIa

IIIb

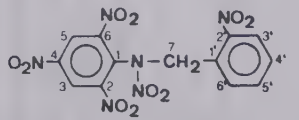


1,3,5-Trinitroanilin (Pikramid) (1e)

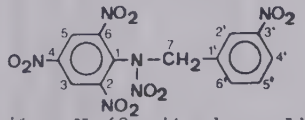
4-Nitrobenzylnitrat (1a)

4-Nitrobenzaldehyd (1d)

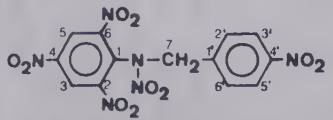
1,3-Dinitrobenzol (1b)



N,2,4,6-Tetranitro-N-(2-nitrobenzyl)-anilin (1c)



N,2,4,6-Tetranitro-N-(3-nitrobenzyl)-anilin (1f)



N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin (1g)

Die nach der Behandlung von Antazolin mit rauchender Salpetersäure aus dem Nitrierungsrückstand isolierten Verbindungen lassen sich aufgrund ihrer Strukturen in drei, durch unterschiedliche Spaltung des Antazolinmoleküls entstandene Substanzgruppen, einteilen. Durch Abspaltung des Benzylrestes erhält man daraus die relativ einfachen Nitrierungsprodukte 1a (4-Nitrobenzylnitrat), 1d (4-Nitrobenzaldehyd) und 1b (1,3-Dinitrobenzol) (I).
Die Tetranitroanilinderivate entstehen durch Abtrennung von Methylimidazolin und Nitrierung der Aromaten (II).
Pikramid bildet sich wahrscheinlich bei der Nitrierung der Tetranitroanilinderivate (III b) oder direkt aus Antazolin (III a). Nach BITTER[16] erwartet man Tetryl als Spaltprodukt von Antazolin oder als Nitrierungsprodukt der Tetranitroanilinverbindungen. Tetryl konnte jedoch weder aus dem Nitrierungsrückstand von Antazolin noch aus dem der Tetranitroanilinderivate isoliert werden.

## 2.5 Anfärbung der isolierten Substanzen mit Laugen

Tab.6: Anfärbung der isolierten Substanzen der Antazolinnitrierung mit Laugen unter verschiedenen Bedingungen

| Substanz | Aceton/ethanol. Kalilauge | 0,5N ethanol. Kalilauge | 0,5N wäßrige KOH-Lösung | Ethanol und 0,5N wäßrige KOH-Lösung |
|---|---|---|---|---|
| 1a | orange, verblaßt sofort | gelborange, verblaßt sofort | farblos | farblos |
| 1b | blauviolett | farblos | farblos | farblos |
| 1c | rot | rot | fahlgelb | rot |
| 1d | farblos | farblos | farblos | farblos |
| 1e | orangerot | orangerot | gelb | orangerot |
| 1f | rot | rot | fahlgelb | rot |
| 1g | rot | rot | fahlgelb | rot |

Mit wäßriger 0,5N-Kaliumhydroxid-Lösung geben die Substanzen 1a - 1g keine Rotfärbung. Die Verbindungen 1c, 1e, 1f und 1g werden mit Aceton und verschiedenen Basen (0,5N-ethanolische Kaliumhydroxid-, 0,1N-Tetramethylammoniumhydroxid-, Diäthylamin- oder Triäthylaminlösung) orange bis rot bzw. 1b blauviolett angefärbt. Da alle bei der Nitrierung von Antazolin entstandenen Substanzen mit 0,5N wäßriger Kalilauge farblos bleiben (Tab.6), beruht die Rotfärbung der Spaltprodukte mit ethanolischer Kalilauge bzw. mit Aceton und ethanolischer Kalilauge vermutlich auf der Bildung von MEISENHEIMER-Verbindungen. Pikramid, das offensichtlich das Hauptspaltprodukt der Antazolinnitrierung darstellt (vgl. 2.2), färbt sich mit Aceton und ethanolischer Kalilauge orange an. Die in Spuren bei der Nitrierung anfallenden Substanzen werden unter diesen Bedingungen rot bis violett. Aus diesem Grund ist die Farbe des Gesamtnitrierungsproduktes von Antazolin wahrscheinlich auf die Überlagerung der MEISENHEIMER-Salze der bei der Nitrierung entstandenen Polynitroaromaten zurückzuführen (vgl. Kapitel 4).

## 3 Untersuchung des Nitrierungsrückstandes von Bamipin

### 3.1 Dünnschichtchromatographische Voruntersuchung

Bamipin, das mit rauchender Salpetersäure nitriert wurde, konnte nach WEBER dünnschichtchromatographisch in vierzehn Spaltprodukte (2a - 2n) getrennt werden (Abb.4). Durch Vergleich der $R_f$-Werte, der IR-, der $^1$H-NMR und der $^{13}$C-NMR-Spektren gelang es, die Strukturen der Nitrierungsprodukte mit Hilfe synthetisierter Vergleichs- oder Modellsubstanzen (2b'- 2f', 2g', 2k', 2m', 2n') bzw. durch Analyse ($^1$H-NMR-, $^{13}$C-NMR-, IR-, Massenspektren und teilweise Elementaranalyse) der isolierten Substanzen (2a, 2h, 2i, 2j, 2l) zu klären. $^{\Delta)}$

---

$^{\Delta)}$ Diese Untersuchungen knüpfen an unveröffentlichte Versuche von R.WEBER an, die am Pharmaz. Institut Tübingen zwischen 1978 und 1980 durchgeführt worden waren.

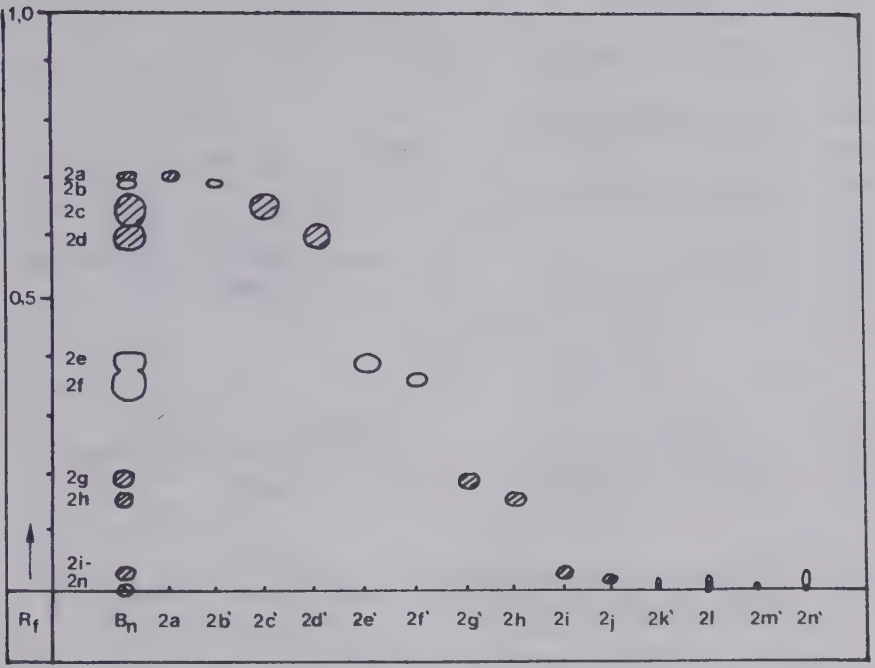
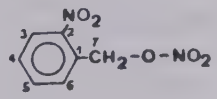
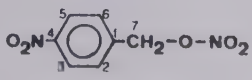



Abb.4: Übersichts-DC der Nitroprodukte von Bamipin ($B_n$; 2a-2n) sowie einiger Vergleichssubstanzen (2b'-2f', 2g', 2k', 2m', 2n') und den isolierten Substanzen (2a, 2b, 2i, 2j, 2l)

Sorbens : Kieselgel $F_{254}$
Fließmittel : Toluol
Kammersättigung : 30 Minuten
Laufstrecke : 15 cm
Detektion : a) $UV_{254}$ ——
b) Besprühen mit Aceton und 0,5N ethanol. Kalilauge ▨

2a = 2-Nitrobenzylnitrat  **2a**

2b' = 4-Nitrobenzylnitrat  **2b**

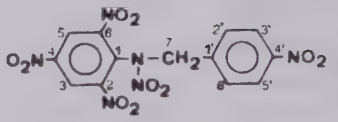
2c' = 1,3,5-Trinitrobenzol

2d' = 1,3-Dinitrobenzol

2e' = 4-Nitrobenzaldehyd

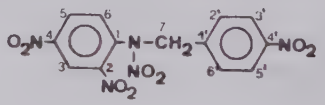
2f' = 3-Nitrobenzaldehyd

2g' = identisch mit 1g'



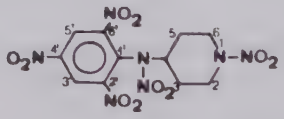
2g'

2h = N,2,4-Trinitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin



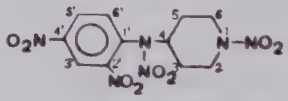
2h

2i = 1-Nitro-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidin



2i

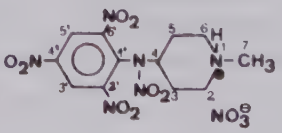
2j = 1-Nitro-4-(N,2,4-trinitroanilino)-piperidin



2j

2k' = Pikrinsäure

2l = 1-Methyl-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidiniumnitrat



2l

2m' = 4-Nitrobenzoesäure

2n' = 3-Nitrobenzoesäure

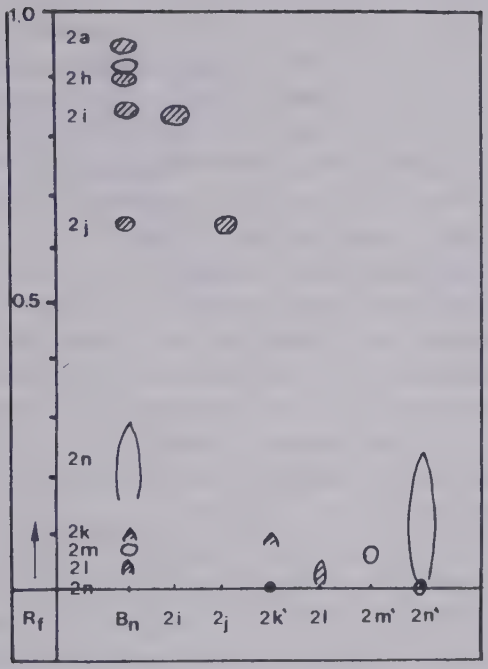



Abb.5: Schematisches DC von nitriertem Bamipin ($B_n$; 2a-2n) und den isolierten Verbindungen (2i, 2j, 2l) sowie den Modellsubstanzen (2k', 2m', 2n')

Sorbens : Kieselgel $F_{254}$
Fließmittel : Benzol + Ethylacetat = 60 + 40
Kammersättigung : 20 Minuten
Laufstrecke : 15 cm
Detektion : a) $UV_{254}$ ——
b) Besprühen mit Aceton und 0,5N ethanol. Kalilauge ▨

## 3.2 Säulenchromatographische Trennung

Die säulenchromatographische Trennung des bei der Nitrierung von Bamipin erhaltenen Rückstandes in vierzehn Substanzen erfolgte nach WEBER. Der Nitrierungsrückstand wurde in wenig Aceton aufgenommen, auf eine mit Dichlormethan angeschlämmte Kieselgel 60-Säule (ø 3,2 cm, Füllhöhe: 60 cm) aufgetragen und mit Fließmitteln steigender Polarität Dichlormethan, Dichlormethan + Diethylether (50 + 50), Diethylether, Diethylether + Methanol (95 + 5), Diethylether + Methanol (50 + 50) bzw. Methanol in 192 Fraktionen mit Volumina von 4-10 ml gesammelt. Rein erhielt man die Substanzen 2a, 2b und 2i. 2c und 2d ließen sich vom Gemisch 2e/2f über eine mit Toluol angeschlämmte Kieselgel 60-Säule (ø 1,7 cm, Füllhöhe: 25 cm) mit Toluol, Toluol + Ethylacetat (50 + 50), Ethylacetat, Ethylacetat + Methanol (50 + 50) und Methanol einzeln abtrennen. Die Trennung der Gemische 2g/2h und 2i-2n erfolgte über eine mit Benzol + Ethylacetat (60 + 40) angeschlämmte Kieselgel 60-Säule (ø 1,7 cm, Füllhöhe: 25 cm). Das Gemisch aus 2g/2h ließ sich durch präparative DC mit dem Fließmittel Toluol trennen. Die Verbindungen 2i, 2j, 2k und 2l erhielt man durch präparative DC mit Benzol + Ethylacetat = 60 + 40 rein. Nicht zu trennen waren 2e/2f und 2m/2n, die wegen ihrer verschiedenen Substitution am Aromat über die $^{1}$H-NMR-Spektren (Abb.84, 85 bzw. 87, 88) identifiziert werden konnten.
Die Verbindungen 2a, 2b, 2c, 2d, 2g, 2h, 2j, 2k und 2l wurden nur in Spuren isoliert. Die Substanzen 2e/2f (Abb.84, 85) bzw. 2m/2n (Abb.87, 88) und 2i waren dagegen zu einem "relativ großen" Anteil im Nitrierungsrückstand enthalten.

## 3.3 Überprüfung bzw. Aufklärung der Strukturen der getrennten Substanzen mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie

### 3.3.1 Vorbemerkungen

Die Strukturen der bei der Behandlung von Bamipin mit rauchender Salpetersäure entstandenen und größtenteils an der Färbung mit Aceton und ethanolischer Kalilauge beteiligten Substanzen (2a-2n) wurden von WEBER mit Ausnahme von 2i, 2j und 2l weitgehend durch Schmelzpunkt, IR- und MS-Spektren vorgeklärt. Im folgenden wird die $^{13}C$- und teilweise außerdem die $^{1}H$-NMR-Spektroskopie zur Überprüfung und Aufklärung dieser Substanzen herangezogen.

### 3.3.2 Identifizierung von 2a - 2f, 2k, 2m und 2n

2a ist eine hellgelbe ölige Flüssigkeit. Die massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Masse beträgt 198 (Tab.40, Exp.Teil). Das $^{1}H$-NMR-Spektrum gleicht dem eines o-substituierten Aromaten[13]. Es handelt sich also um 2-Nitrobenzylnitrat.

2b wurde als Öl isoliert, das bei tiefen Temperaturen langsam weiße Kristalle bildet, die einen Schmelzpunkt von 69° haben. IR-, Massen- und $^{1}H$-NMR-Spektren dieser Verbindung stimmen mit denen der zu 1a synthetisierten Vergleichssubstanz, 4-Nitrobenzylnitrat (1a'), überein. Auch durch $^{13}C$-NMR wurde diese Struktur bestätigt (das $^{13}C$-NMR-Spektrum von 2b ist mit Abb.55 identisch) (vgl. Tab.1).

2c sind gelbe Kristalle, die einen Schmelzpunkt von 121-122° besitzen. Der Molekülpeak im Massenspektrum liegt bei 213. Es muß sich also um einen Aromaten mit mehr als zwei Nitrogruppen handeln. Die Fragmentierung stimmt mit der von 1,3,5-Trinitrobenzol überein. IR- und $^{1}H$-NMR-Spektren der Verbindung sind mit den entsprechenden Spektren von 1,3,5-Trinitrobenzol identisch. Auch das $^{13}C$-NMR-Spektrum in DMSO-$d_6$

(identisch mit Abb.107, Exp.Teil) bestätigt die Struktur der Verbindung 2c. Im $^{13}$C-NMR-Spektrum erhält man zwei Arten von Kohlenstoffen; die drei äquivalenten C-H Kohlenstoffe absorbieren bei 124.6 ppm und die drei durch eine Nitrogruppe substituierten Kohlenstoffe treten bei 149.2 ppm in Resonanz (vgl. Abb.107, Exp.Teil).

2d sind hellgelbe Kristalle, die bei 87° schmelzen. Die massenspektrometrisch ermittelte Mol.-Masse beträgt 168; die Fragmentierung ist mit der von Dinitrobenzol (Tab.27) identisch. Aus dem $^{1}$H-NMR-Spektrum ergibt sich, daß es sich um 1,3-Dinitrobenzol handelt (identisch mit Abb.57).

2e und 2f fallen im Gemisch an und sind nur sehr schwer chromatographisch voneinander zu trennen, da sich 2e und 2f in ihrem $R_f$-Wert sehr gering unterscheiden. Daraus kann man schließen, daß die Verbindungen etwa dieselbe Polarität besitzen und nur in der Stellung ihrer Substituenten Unterschiede aufweisen. Der Molekülpeak liegt bei 151. Die Fragmentierung stimmt mit der einer Modellsubstanz, 3-Nitrobenzaldehyd, überein. Vergleicht man die $^{1}$H-NMR-Spektren von o-, m- und p-Nitrobenzaldehyd mit den entsprechenden Absorptionen des isolierten Gemisches aus 2e und 2f so kann man daraus schließen, daß bei der Nitrierung von Bamipin 3- und 4-Nitrobenzaldehyd entstanden sind. Die Aldehydfunktion wurde außerdem durch Umsetzen der Substanz mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin als Semicarbazid nachgewiesen. 4-Nitrobenzaldehyd besteht aus hellgelben Kristallen, die bei 103-104° schmelzen (vgl. Verb. 1d, S.7).
3-Nitrobenzaldehyd besteht aus gelben Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 56°.

2k besteht aus gelben Kristallen, die zwischen 128 und 134° schmelzen. $R_f$-Wert, Schmelzpunkt, IR- und $^{1}$H-NMR-Spektren sind mit denen von Pikrinsäure identisch (vgl. Abb.102, 104, Exp.Teil). Bei der aus dem Nitrierungsrückstand isolierten Verbindung 2k handelt es sich also um Pikrinsäure.

2m wird durch $^1$H-NMR-Spektroskopie (vgl. Abb.88c) identifiziert. In dem $^1$H-NMR-Spektrum des aus nitriertem Bamipin isolierten Gemisches von 2m und 2n lassen sich eindeutig die Signale von 4-Nitrobenzoesäure durch Vergleich mit verschiedenen substituierten Benzoesäuren[13] erkennen. 4-Nitrobenzoesäure (2m), besteht aus gelben Kristallen, die bei 237° schmelzen.

Die Struktur von 2n wird durch $^1$H-NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Durch die Aufnahme des $^1$H-NMR-Spektrums des bei der Bamipinnitrierung anfallenden und von den anderen Spaltprodukten säulenchromatographisch abgetrennten Gemisches aus 2n und 2m und anschließenden Vergleich mit verschieden substituierten Nitrobenzoesäuren[13] ergibt sich für 2n die Struktur von m-Nitrobenzoesäuren. 3-Nitrobenzoesäure (2n) sind weiße Kristalle, die bei 139° schmelzen.

### 3.3.3 Identifizierung von 2g und 2h

2g kann wie 2h nur in geringer Ausbeute rein isoliert werden, da die Verbindung bei der Nitrierung nur in Spuren anfällt. Massenspektrum, $R_f$-Wert in verschiedenen Lösungsmitteln und Schmelzpunkt der aus Bamipin isolierten Verbindung 2g sind mit den entsprechenden Daten der zu Verbindung 1g, das bei der Antazolinnitrierung anfällt, synthetisierten Vergleichssubstanz, 1g', identisch. Die Struktur von 2g als N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin wird durch das $^1$H-NMR-Spektrum (Abb.91) bestätigt. Das $^{13}$C-NMR-Spektrum entfällt, da 2g und 2h bei der Bamipinnitrierung nur in Spuren entstehen.

2h wird in geringer Ausbeute durch präparative DC mit dem Fließmittel Toluol von 2g abgetrennt; 2h liegt als gelbes Öl vor. Mit Hilfe der Massen- und des $^1$H-NMR-Spektrums ergibt sich für 2h die Struktur eines N,2,4,-Trinitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilins (Exp.Teil, S.175-177).

### 3.3.4 Strukturaufklärung von 2i, 2j und 2l

Die durch Abspaltung des Benzylrestes aus dem Bamipinmolekül und anschließende Nitrierung entstandene Verbindung 2i besteht aus hellgelben glänzenden Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 185°. Die Strukturaufklärung erfolgt mit Hilfe der IR-, MS- (Exp.Teil), $^{1}$H-NMR- und $^{13}$C-NMR-Spektren.

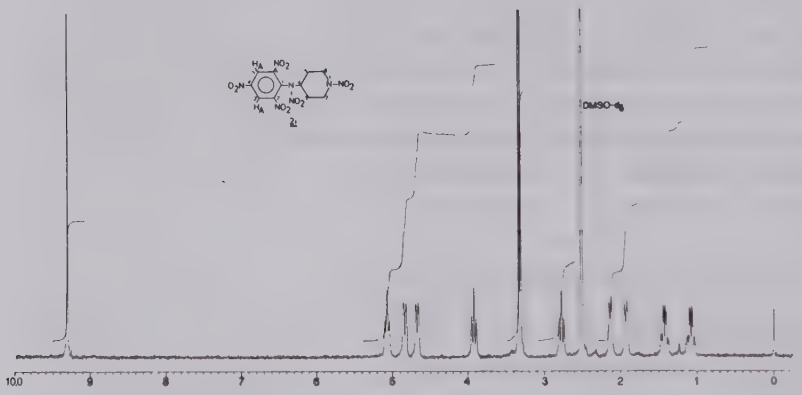
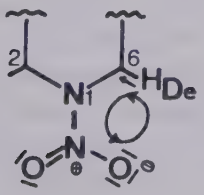



Abb.6: 400 MHz-$^{1}$H-NMR-Spektrum der Verbindung 2i in DMSO-$d_6$

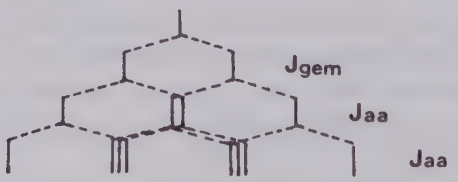
Die aromatischen Protonen $H_A$ des Trinitrophenylringes lassen sich wie in den übrigen Trinitroverbindungen durch das Singulett bei 9.32 ppm charakterisieren. Im Aliphatenbereich finden sich für die neun Protonen des Piperidinringes neun Signale. Dies weist auf eine fixierte unsymmetrische Konformation des Piperidinringes hin. Im Bamipinhydrochlorid (vgl. Exp.Teil) lassen sich durch das Vorliegen der Sesselkonformation mit äquatorialer Anordnung des Substituenten an C-4 lediglich die axialen und äquatorialen Protonen unterscheiden und führen so zu fünf Signalen (2,6-$H_{Da}$, 2,6-$H_{De}$, 3,5-$H_{Ca}$, 3,5-$H_{Ce}$ und 4-$H_{Ba}$). Die komplexere Auftrennung zu

neun Signalen kann man durch Ausbilden einer Wasserstoffbrücke der C-4-Nitramingruppe (bzw. C-1'-Nitramingruppe) zu $6\text{-}H_{Da}$ erklären (Abb.7), wodurch die chemische Umgebung aller Piperidinprotonen unterschiedlich wird. $H_{Ba}$ tritt durch Kopplungen mit $3\text{-}H_{Ca}$ und $5\text{-}H_{Ca}$ als Doppeldublett, das als Triplett erscheint, bei tiefem Feld (5.08 ppm) in Resonanz. In 2i erfährt $H_{Ba}$ durch den induktiven Effekt der C-4-Nitramingruppe und durch den "negativen Ringstromeinfluß" (Einfluß des elektronenarmen Trinitroaromaten) eine Tieffeldverschiebung gegenüber Bamipin ($4\text{-}H_{Ba}$, 4.19 ppm). Die Zuordnung der übrigen acht Signale des Aliphatenteils wird durch die jeweils gleichen Aufspaltungsmuster zweier Signale auf vier unterschiedliche Gruppen vereinfacht. Die zwei Signalgruppen (Dubletts und Tripletts) bei tieferem Feld müssen aufgrund des negativen induktiven Effekts der C-1-Nitramingruppe den Protonen an C-2 und C-6 zugeschrieben werden. Die äquatorialen Protonen $2\text{-}H_{De}$ und $6\text{-}H_{De}$ weisen lediglich Geminalkopplung mit $2\text{-}H_{Da}$ bzw. $6\text{-}H_{Da}$ auf, so daß deren Signale zu Dubletts aufspalten und somit den Resonanzen bei 4.70 und 4.83 ppm zuzuordnen sind. Die starke Entschirmung der äquatorialen Protonen gegenüber Bamipin ist durch den induktiven Effekt der N-1-Nitramingruppe des Piperidinringes und durch deren Feldeffekt bedingt. Letzterer wirkt sich nur auf die Protonen, die in der gleichen Ebene wie die benachbarte Nitramingruppe liegen, d.h. auf die äquatorialen Protonen des Piperidinringes, aus.




Feldeffekt zwischen $H_{De}$ und der benachbarten Nitramingruppe

Da die axialen Protonen 2-$H_{Da}$ und 6-$H_{Da}$ außer der Geminalkopplung eine Axial-Axial-Kopplung mit den benachbarten axialen Protonen an C-3 bzw. C-5 zeigen, erscheinen diese als Doppeldubletts (als Triplett sichtbar) bei 2.80 ppm und 3.92 ppm. Durch eine Wasserstoffbrückenbindung des 6-$H_{Da}$ mit der $=N-NO_2$-Gruppe an C-4 wird dieses stark entschirmt und absorbiert um ca. 1 ppm gegenüber 2-$H_{Da}$ bei tieferem Feld. Die zwei übrigen Signalgruppen bei höherem Feld (Dubletts und Quartetts) gehören zu den Protonen an C-3 und C-5. Die einfachere Aufspaltung in Dubletts ist wiederum durch eine Geminalkopplung bedingt und paßt damit zu 3-$H_{Ce}$ und 5-$H_{Ce}$. Da durch die Wasserstoffbrücke der Ring eine leichte Verdrillung erfährt, fallen C-3, 3-$H_{Ce}$ und besonders 3-$H_{Ca}$ in den Hochfeldkegel der o-ständigen Nitrogruppe des Aromaten und treten hochfeldverschoben gegenüber C-5, 5-$H_{Ce}$ und 5-$H_{Ca}$ in Resonanz. Somit ist das Dublett bei 2.12 ppm 5-$H_{Ce}$ und bei 1.92 ppm 3-$H_{Ce}$ zuzuordnen. Durch Geminalkopplung und Axialkopplungen mit den benachbarten $H_{Ba}$ und $H_{Da}$ werden die Protonen $H_{Ca}$ am komplexesten aufgespalten (wegen der ähnlichen Beträge der Kopplungskonstanten von geminalen und axialen Kopplungen wird ein Quartett sichtbar).




Durch den oben beschriebenen Anisotropieeffekt (vgl. Abb.7) der o-Nitrogruppe des Aromaten gehört 3-$H_{Ca}$ zum Signal bei höherem Feld (1.1 ppm), während 5-$H_{Ca}$ dem bei 1.4 ppm zuzuordnen ist. Da 3-$H_{Ca}$ durch den Anisotropieeffekt am stärksten abgeschirmt wird, ist dessen Hochfeldverschiebung, die über die Differenz der Verschiebungen von axialen und äquatorialen Protonen hinausgeht, zu erklären.

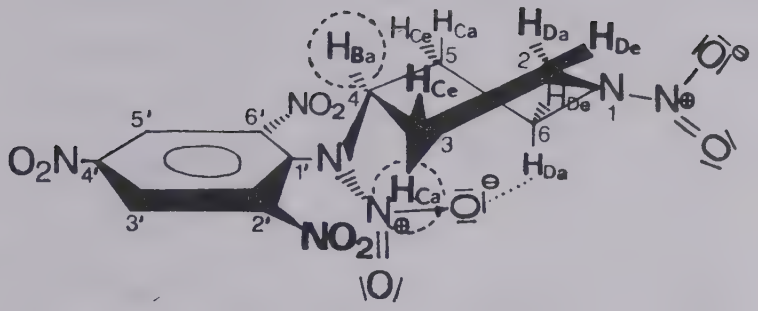


Abb.7: Konformation der Verbindung 2i

Tab.7: Zugeordnete Protonen von Verbindung 2i in DMSO-$d_6$

| zugeordnetes Proton | Integral | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|
| 4-$H_{Ba}$ | 1 | 5.08 | t | $^3J_{4\text{-}H_{Ba},3\text{-}H_{Ca}}$ = $^3J_{4\text{-}H_{Ba},5\text{-}H_{Ca}}$ ≅ 12 Hz |
| 3-$H_{Ca}$ | 1 | 1.10 | q | $^2J_{3\text{-}H_{Ca},3\text{-}H_{Ce}}$ = $^3J_{3\text{-}H_{Ca},2\text{-}H_{Da}}$ = $^3J_{3\text{-}H_{Ca},4\text{-}H_{Ba}}$ ≅ 12 Hz |
| 5-$H_{Ca}$ | 1 | 1.40 | q | $^2J_{5\text{-}H_{Ca},5\text{-}H_{Ce}}$ = $^3J_{5\text{-}H_{Ca},4\text{-}H_{Ba}}$ = $^3J_{5\text{-}H_{Ca},6\text{-}H_{Da}}$ ≅ 12 Hz |
| 3-$H_{Ce}$ | 1 | 1.92 | d | $^2J_{3\text{-}H_{Ce},3\text{-}H_{Ca}}$ ≅ 12 Hz |
| 5-$H_{Ce}$ | 1 | 2.12 | d | $^2J_{5\text{-}H_{Ce},5\text{-}H_{Ca}}$ ≅ 12 Hz |

Fortsetzung Tab.7

| zugeordnetes Proton | Integral | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|
| 2-$H_{Da}$ | 1 | 2.80 | t | $^2J_{2\text{-}H_{Da},2\text{-}H_{De}}$ = $^3J_{2\text{-}H_{Da},3\text{-}H_{Ca}}$ ≅ 12 Hz |
| 6-$H_{Da}$ | 1 | 3.92 | t | $^2J_{6\text{-}H_{Da},6\text{-}H_{De}}$ = $^3J_{6\text{-}H_{Da},5\text{-}H_{Ca}}$ ≅ 12 Hz |
| 2-$H_{De}$ | 1 | 4.70 | d | $^2J_{2\text{-}H_{De},2\text{-}H_{Da}}$ ≅ 12 Hz |
| 6-$H_{De}$ | 1 | 4.83 | d | $^2J_{6\text{-}H_{De},6\text{-}H_{Da}}$ ≅ 12 Hz |
| 3',5'-$H_A$ | 2 | 9.32 | s | ----- |

a = axial bzw. pseudoaxial

e = äquatorial bzw. pseudoäquatorial

Da im $^{13}C$-NMR-Spektrum der Verbindung 2i in DMSO-$d_6$ (Abb.9) die Signale des Aliphatenbereichs teilweise durch das Lösungsmittelsignal verdeckt sind, wird zusätzlich ein breitbandentkoppeltes $^{13}C$-NMR-Spektrum in Acetonitril-$d_3$ aufgenommen. Weil die Substanz in Acetonitril-$d_3$ jedoch nur schlecht löslich ist, wird mit 100,57 MHz gemessen (Abb.8).

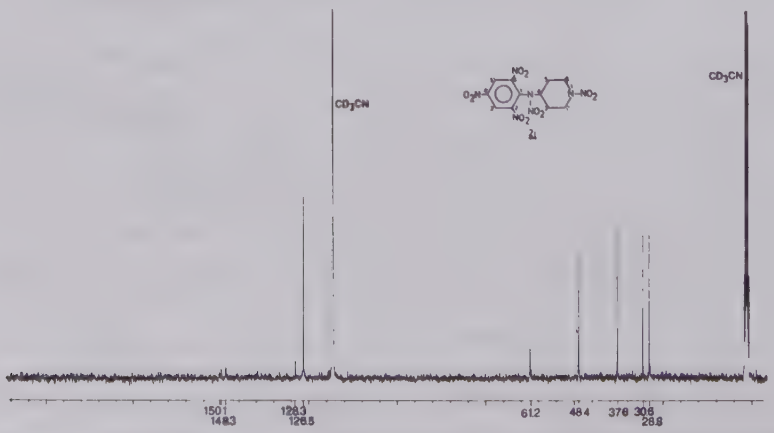



Abb.8: 100,57 MHz-$^{13}C$-{$^1H$}-breitbandentkoppeltes Spektrum der Verbindung 2i in $CD_3CN$

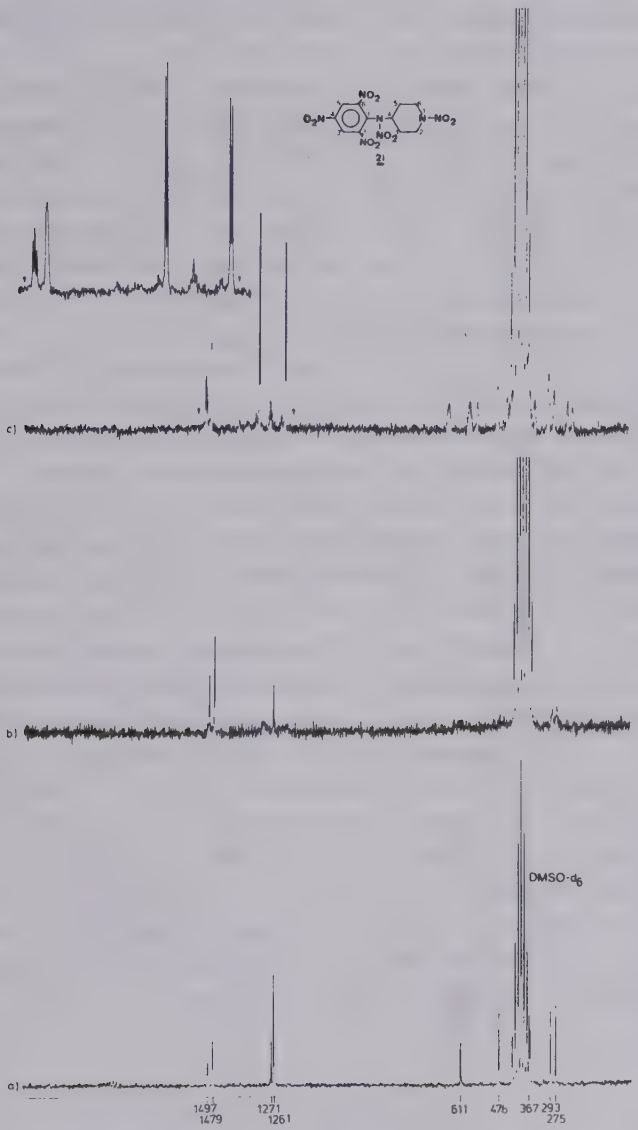



Abb.9a-c: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren der Verbindung 2i in DMSO-$d_6$

a) breitbandentkoppelt

b) breitbandentkoppelt mit geringer Entkopplersenderleistung

c) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

Im Aromatenbereich läßt sich das Singulett bei 149.7 ppm (Abb.9) dem Kohlenstoff C-4', der durch die o-Kopplungen mit H-3' und H-5' in ein Ferntriplett ($^2J_{C-4',H-5'} = {}^2J_{C-4',H-3'} = 5$ Hz) aufspaltet, zuordnen. Das intensivere Signal bei 147.9 ppm gehört zu C-2' und C-6', die ebenfalls je eine o-Kopplung ($^2J_{C-2',H-3'} = {}^2J_{C-6',H-5'} = 5$ Hz) aufweisen. Das Singulett bei 127.1 ppm, welches zwei m-Kopplungen ($^3J_{C-1',H-3'} = {}^3J_{C-1',H-5'} = 7{,}5$ Hz) und eine Fernkopplung mit H-4 ($^3J_{C-1',H-4} = 3{,}0$ Hz) zeigt, paßt zum Kohlenstoff C-1'. Die Kohlenstoffe C-3' und C-5' absorbieren bei 126.1 ppm als Dublett von Ferndubletts ($J_{C-5',H-5'} = J_{C-3',H-3'} = 180$ Hz; $^3J_{C-5',H-3'} = {}^3J_{C-3',H-5'} = 6{,}0$ Hz). Im Aliphatenbereich erhält man fünf Signale. Das Dublett von Fernmultipletts bei 61.1 ppm gehört zum Kohlenstoff C-4 im Piperidinteil des Moleküls. Die Zuordnung der Kohlenstoffe C-2, C-6 bzw. C-3 und C- erfolgt über die unterschiedlichen Größen der Kopplungskonstanten. Durch die starke elektronenziehende Wirkung der benachbarten Nitramingruppe im 1-Nitropiperidinring werden die Kohlenstoffe C-2 und C-6 gegenüber C-3 und C-5 entschirmt; für C-2 und C-6 erwartet man entsprechend größere Kopplungskonstanten (vgl. Tab.8). Die starke Tieffeldverschiebung des axialen Protons an C-6 durch Ausbildung einer Wasserstoffbrükke mit der C-4-Nitramingruppe (vgl. Abb.7) wird durch die Hochfeldverschiebung von C-6 gegenüber C-2 im $^{13}$C-NMR-Spektrum bestätigt (C-6: 36.7 ppm). Dagegen tritt C-2, das nicht an der Wasserstoffbrücke beteiligt ist, bei relativ tiefem Feld, 47.6 ppm, in Resonanz. C-3 erfährt im $^{13}$C-NMR-Spektrum (Abb.9) infolge des Einflusses des Anisotropiekegels der o-ständigen Nitrogruppe des Trinitrophenylringes gegenüber C-5 eine Hochfeldverschiebung um etwa 1.8 ppm.

Tab.8: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen von 2i in DMSO-$d_6$ und Acetonitril-$d_3$

| Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | LPN in DMSO-$d_6$ | ppm-Werte in Acetonitril-$d_3$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|---|
| C-4' | 149.7 | X | 150.1 | $S_t$ | $^2J_{C-4',H-5'} = {}^2J_{C-4',H-3'} = 5$ Hz |
| C-2',C-6' | 147.9 | X | 148.3 | $S_d$ | $^2J_{C-2',H-3'} = {}^2J_{C-6',H-5'} = 5$ Hz |
| C-1' | 127.1 | X | 128.3 | $S_{td}$ | $^3J_{C-1',H-3'} = {}^3J_{C-1',H-5'} = 7{,}5$ Hz; $^3J_{C-1',H-4} = 3{,}0$ Hz |
| C-3',C-5' | 126.1 | | 126.5 | $D_d$ | $^1J_{C-3',H-3'} = {}^1J_{C-5',H-5'} = 180$ Hz; $^3J_{C-3',H-5'} = {}^3J_{C-5',H-3'} = 6$ Hz |
| C-4 | 61.1 | | 61.2 | $D_m$ | $^1J_{C-4,H-4} = 147$ Hz |
| C-2 | 47.6 | | 48.4 | $T_m$ | $^1J_{C-2,H_2-2} = 145$ Hz |
| C-6 | 36.7 | | 37.6 | $T_m$ | $^1J_{C-6,H_2-6} = 145$ Hz |
| C-5 | 29.3 | | 30.6 | $T_m$ | $^1J_{C-5,H_2-5} = 135$ Hz |
| C-3 | 27.5 | | 28.8 | $T_m$ | $^1J_{C-3,H_2-3} = 135$ Hz |

2j besteht aus dunkelgelben Kristallen, die einen Schmelzpunkt von 175-177° besitzen. Die Mol.-Masse beträgt 356.

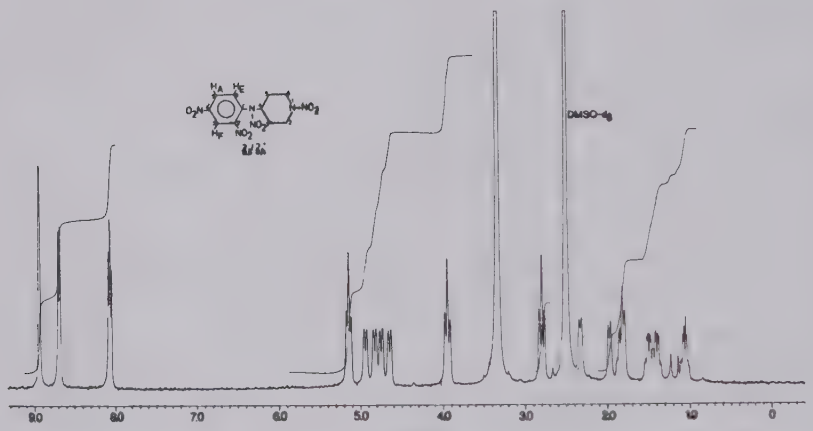



Abb.10: 400 MHz-$^1$H-NMR-Spektren der Verbindung 2j in DMSO-$d_6$

Aus dem Integral des 400 MHz-$^1$H-NMR-Spektrums der Verbindung 2j erhält man den Hinweis auf 24 Protonen. Diese Verdopplung (2j enthält nur zwölf Protonen) kann durch das Vorliegen zweier Konformationsisomerer erklärt werden, d.h. es müssen zwei Moleküle vorliegen, die sich wie Bild und Spiegelbild verhalten. Durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen der C-4-Nitramingruppe und den axialen Protonen $H_D$ an C-6 (analog zu 2i) wird das Molekül in sich unsymmetrisch. Man erhält so je nach der Stellung des Dinitroaromaten zwei Atropisomere: 2j bzw. 2j* (vgl. Abb.11). Da sich diese aufgrund der Behinderung der Rotation um die C-1'-Nitraminachse nicht ineinander umwandeln können, muß man von Rotameren (Atropisomeren[17b,18]) schreiben. Das heißt, im NMR-Spektrum erhält man verschiedene Signale für 2j und 2j*, die beide gleichberechtigt (50:50) nebeneinander vorliegen. Um die beiden

Rotameren ineinander umzuwandeln, müssen hohe Energiebarrieren überwunden werden[19-21].

Im Aromatenbereich erhält man keine unterschiedlichen Resonanzen für 2j und 2j*, da deren chemische Verschiebung nicht unterschiedlich wird. So erkennt man drei Signale, deren Integral je zwei Protonen entsprechen. 3'-$H_F$ (in 2j) und 5'-$H_A$ (in 2j*) erscheinen durch die direkte Nachbarschaft zweier Nitrogruppen bei tiefstem Feld (8.93 ppm) aufgrund der m-Kopplung mit 5'-$H_A$ bzw. 3'-$H_F$ als Dublett von Dubletts ($^4J$ = 2 Hz). Die Protonen an C-5' (in 2j) und an C-3' (in 2j*) absorbieren bei 8.06 ppm als Dublett von Dubletts durch o-Kopplung mit 6'-$H_E$ bzw. 2'-$H_E$ ($^3J \cong 9$ Hz) und m-Kopplung mit 3'-$H_F$ bzw. 5'-$H_A$ ($^4J \cong 2$ Hz). Bei 8.68 ppm erkennt man 6'-$H_E$ (in 2j) und 2'-$H_E$ (in 2j*) durch o-Kopplung mit 5'-$H_A$ bzw. 3'-$H_F$ ($^3J \cong 9$ Hz). Die zusätzliche Aufspaltung ist durch p-Kopplung mit 3'-$H_F$ bzw. 5'-$H_A$ ($^5J \cong 1$ Hz) bedingt. Die Zuordnung des Aliphatenteils von 2j erfolgt durch Vergleich mit den entsprechenden Resonanzen von 2i. Das Triplett für $H_{Ba}$ tritt unabhängig von der vorliegenden Form des Rotameren bei 5.1 ppm auf, da dessen chemische Verschiebung nicht von der Substitutionsart des Aromaten abhängt. Geht man wie in 2i bei beiden Rotameren von einer Wasserstoffbrücke zwischen 6-$H_{Da}$ und der nicht unmittelbar benachbarten Nitramingruppe aus, so erfahren die Protonen des Piperidinteils je nach Substitution des Nitroaromaten unterschiedliche Einflüsse. In 2j sind für die Protonen 2-$H_{Da}$, 2-$H_{De}$, 3-$H_{Ca}$ und 3-$H_{Ce}$ sowie für die Kohlenstoffe C-2 und C-3 ähnliche Resonanzen wie in Verbindung 2i zu erwarten, während 5-$H_{Ca}$, 5-$H_{Ce}$, 6-$H_{De}$, C-5 und C-6 durch das Fehlen der dritten Nitrogruppe veränderte Absorptionen zeigen müßten. Analog dazu dürften in 2j* 5-$H_{Ca}$, 5-$H_{Ce}$, 6-$H_{De}$, C-5 und C-6 ähnliche chemische Verschiebungen wie in 2i aufweisen, während für 3-$H_{Ca}$, 3-$H_{Ce}$, 2-$H_{De}$, C-3 und C-2 Verschiebungsdifferenzen zu 2i auftreten müßten. Da in beiden Rotameren eine Wasserstoffbrücke zu 6-$H_{Da}$ vorliegt, erscheint dieses jeweils stark tieffeldverschoben bei gleicher Resonanz. 6-$H_{Da}$ absorbiert bei 3.97 ppm

durch Geminalkopplung mit 6-$H_{De}$ und Axial-Axial Kopplung mit 5-$H_{Ca}$ als Doppeldublett (als Triplett sichtbar). 2-$H_{Da}$ wird durch den Anisotropieeffekt der o-ständigen Nitrogruppe ebenfalls nicht beeinflußt und erscheint so in beiden Rotameren bei 2.8 ppm als Doppeldublett. Die vier Dubletts im Bereich 4.93 - 4.65 ppm lassen sich durch Vergleich mit Verbindung 2i den äquatorialen Protonen an C-2 und C-6 zuordnen, die lediglich eine Geminalkopplung aufweisen: In 2j erscheinen 2-$H_{De}$ bei 4.72 (in 2i: 4.7) und 6-$H_{De}$ bei 4.65 ppm, während in 2j* das Signal bei 4.83 6-$H_{De}$ (in 2i: 4.8) und bei 4.93 ppm 2-$H_{De}$ zuzuordnen ist. Man erkennt deutlich, daß jeweils ein Teil des Piperidinringes mit der Verbindung 2i in guter Übereinstimmung steht, während der andere Teil durch das Entfallen des Anisotropieeffekts einer Nitrogruppe Verschiebungsdifferenzen gegenüber 2i aufweist. Bei höherem Feld bleiben noch zwei Signalgruppen mit je vier Protonen zur Interpretation übrig. Die Dubletts können wieder den äquatorialen Protonen zugeschrieben werden, da diese nur eine Geminalkopplung zeigen, während die "Quartetts" bei höchstem Feld den axialen Protonen an C-3 und C-5 zuzuordnen sind (zwei Axial- und eine Geminalkopplung). Aus Tabelle 9 können die restlichen Zuordnungen entnommen werden. Man erkennt wiederum deutlich, die ähnlichen chemischen Verschiebungen der unterschiedlichen Rotameren im Vergleich mit Verbindung 2i: Für 2j liegt 3-$H_{Ca}$ bei 1.08 ppm (in 2i: 1.1 ppm) und 3-$H_{Ce}$ bei 1.82 ppm (in 2i: 1.92 ppm) bzw. für 2j* 5-$H_{Ca}$ bei 1.39 ppm (in 2i: 1.40 ppm) und 5-$H_{Ce}$ bei 1.98 ppm (in 2i: 2.12 ppm), wohingegen die anderen Protonen jeweils größere Verschiebungsdifferenzen aufweisen, die je nach der Stellung der Protonen zu den o-ständigen Nitrogruppen verschieden ausfallen.

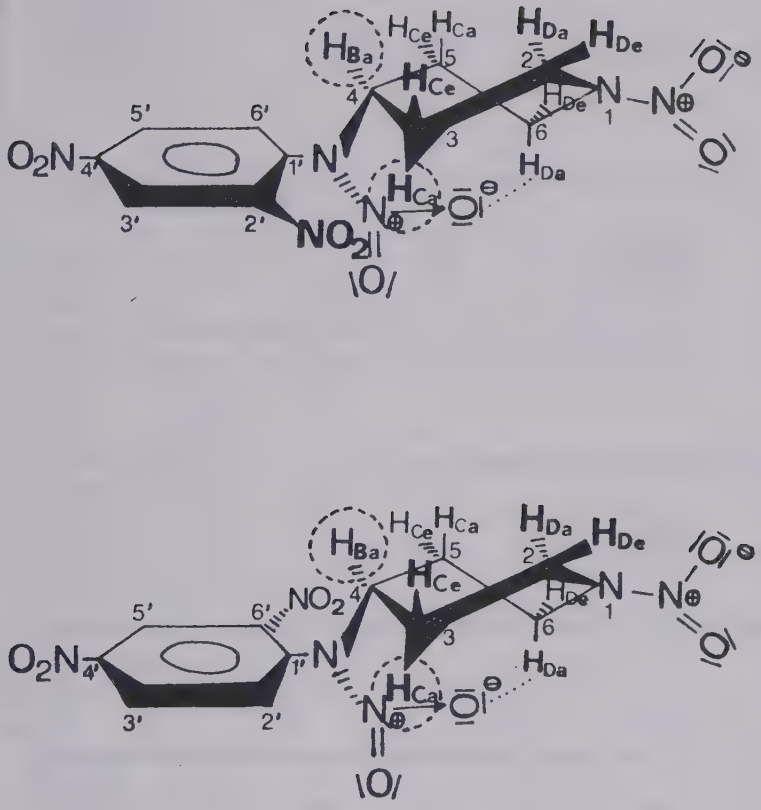


Abb.11: Konformation der Rotameren 2j/2j*

Tab.9: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der Verbindung 2j/2j* in DMSO-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ für Verbindung 2i (zum Vergleich) | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ für 2j | Integral | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ für 2j* | Integral | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4-$H_{Ba}$ | 5.10 | 5.10 | 1 | 5.10 | 1 | t | $^3J_{4\text{-}H_{Ba},5\text{-}H_{Ca}}$ = $^3J_{4\text{-}H_{Ba},3\text{-}H_{Ca}}$ ≃ 12 Hz |
| 3-$H_{Ca}$ | 1.10 | 1.08 | 1 | 1.03 | 1 | q | $^2J_{3\text{-}H_{Ca},3\text{-}H_{Ce}}$ = $^3J_{3\text{-}H_{Ca},4\text{-}H_{Ba}}$ = $^3J_{3\text{-}H_{Ca},2\text{-}H_{Da}}$ ≃ 12 Hz |
| 5-$H_{Ca}$ | 1.40 | 1.50 | 1 | 1.39 | 1 | q | $^2J_{5\text{-}H_{Ca},5\text{-}H_{Ce}}$ = $^3J_{5\text{-}H_{Ca},4\text{-}H_{Ba}}$ = $^3J_{5\text{-}H_{Ca},6\text{-}H_{Da}}$ ≃ 12 Hz |
| 3-$H_{Ce}$ | 1.92 | 1.82 | 1 | 1.72 | 1 | d | $^2J_{3\text{-}H_{Ce},3\text{-}H_{Ca}}$ ≃ 12 Hz |
| 5-$H_{Ce}$ | 2.12 | 2.32 | 1 | 1.98 | 1 | d | $^2J_{5\text{-}H_{Ce},5\text{-}H_{Ca}}$ ≃ 12 Hz |
| 2-$H_{Da}$ | 2.80 | 2.80 | 1 | 2.80 | 1 | t (dd) | $^2J_{2\text{-}H_{Da},2\text{-}H_{De}}$ = $^3J_{2\text{-}H_{Da},3\text{-}H_{Ca}}$ ≃ 12 Hz |
| 6-$H_{Da}$ | 3.90 | 3.97 | 1 | 3.97 | 1 | t (dd) | $^2J_{6\text{-}H_{Da},6\text{-}H_{De}}$ = $^3J_{6\text{-}H_{Da},5\text{-}H_{Ca}}$ ≃ 12 Hz |
| 2-$H_{De}$ | 4.70 | 4.72 | 1 | 4.93 | 1 | d | $^2J_{2\text{-}H_{De},2\text{-}H_{Da}}$ ≃ 12 Hz |

Fortsetzung Tab.9

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ für Verbindung 2i (zum Vergleich) | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ für 2j | Integral | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ für 2j* | Integral | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 6-$H_{De}$ | 4.80 | 4.65 | 1 | 4.83 | 1 | d | $^2J_{6\text{-}H_{De},6\text{-}H_{Da}} \simeq$ 12 Hz |
| 5'-$H_A$ | 9.32 | 8.06 | 1 | --- | - | dd | $^3J_{5'\text{-}H_A,6'\text{-}H_E} \simeq$ 9 Hz |
| | | | | | | | $^4J_{5'\text{-}H_A,3'\text{-}H_F} \simeq$ 2 Hz |
| 3'-$H_F$ | --- | 8.93 | 1 | --- | - | dd(t) | $^4J_{3'\text{-}H_F,5'\text{-}H_A} \simeq$ 2 Hz |
| | | | | | | | $^5J_{3'\text{-}H_F,6'\text{-}H_E} \simeq$ 1 Hz |
| 6'-$H_E$ | --- | 8.68 | 1 | --- | - | dd | $^3J_{6'\text{-}H_E,5'\text{-}H_A} \simeq$ 9 Hz |
| | | | | | | | $^5J_{6'\text{-}H_E,3'\text{-}H_F} \simeq$ 1 Hz |
| 5'-$H_A$ | --- | --- | --- | 8.93 | 1 | dd(t) | $^4J_{5'\text{-}H_A,3'\text{-}H_F} \simeq$ 2 Hz |
| | | | | | | | $^5J_{5'\text{-}H_A,2'\text{-}H_E} \simeq$ 1 Hz |
| 3'-$H_F$ | --- | --- | --- | 8.06 | 1 | dd | $^3J_{3'\text{-}H_F,2'\text{-}H_E} \simeq$ 9 Hz |
| | | | | | | | $^4J_{3'\text{-}H_F,5'\text{-}H_A} \simeq$ 2 Hz |
| 2'-$H_E$ | --- | --- | --- | 8.68 | 1 | dd | $^3J_{2'\text{-}H_E,3'\text{-}H_F} \simeq$ 9 Hz |
| | | | | | | | $^5J_{2'\text{-}H_E,5'\text{-}H_A} \simeq$ 1 Hz |

a = axial bzw. pseudoaxial

e = äquatorial bzw. pseudoäquatorial

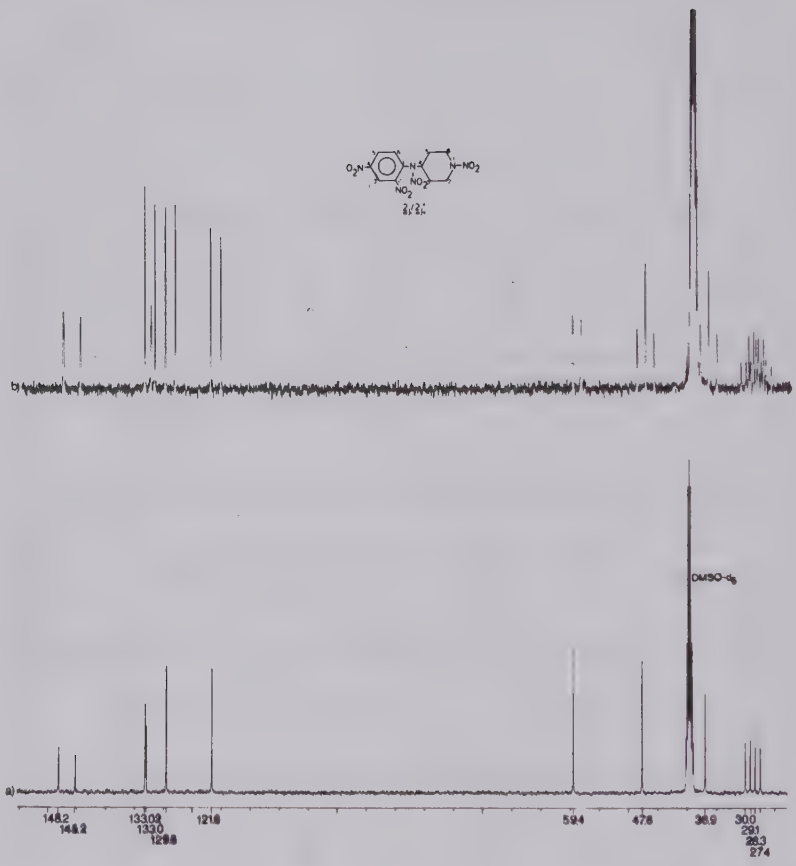



Abb.12a,b: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren der Verbindung 2j in DMSO-$d_6$

a) breitbandentkoppelt

b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

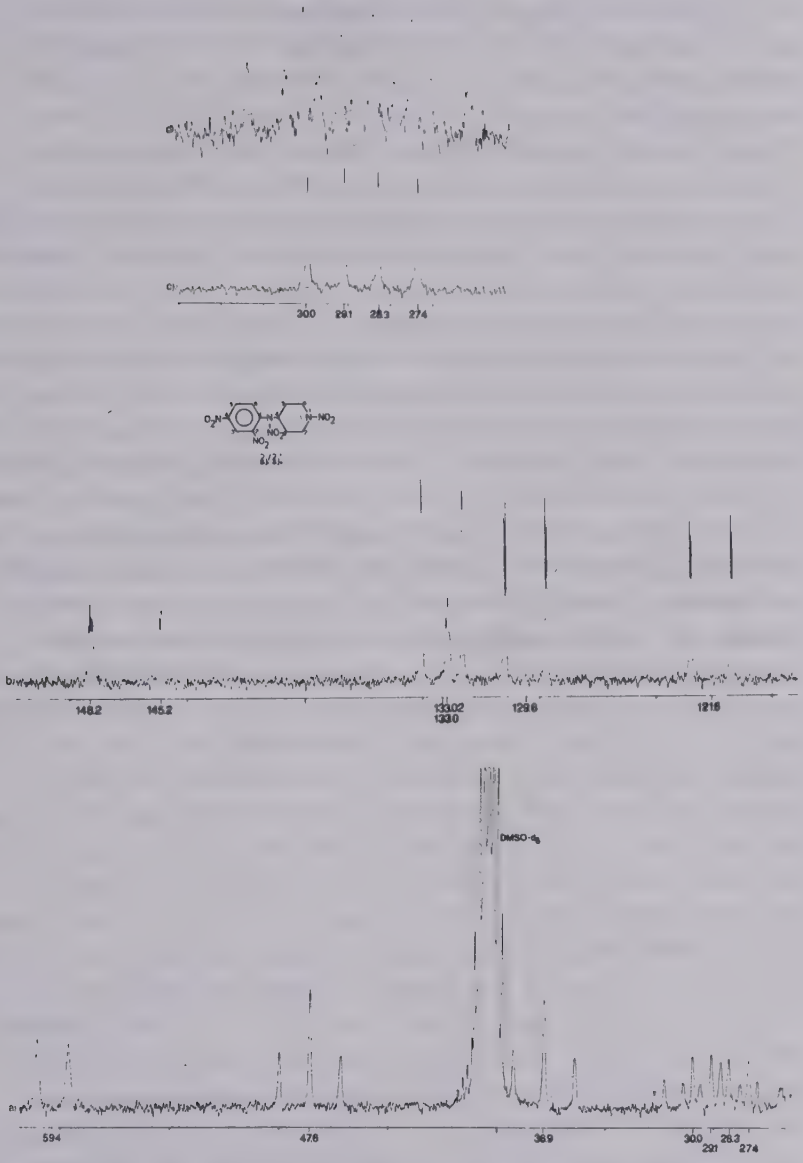



Abb.13a-d: a) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.12b)
b) gespreizter Aromatenbereich von Abb.12b)
c) gespreizter Aliphatenbereich (27-30 ppm) von Abb.12a)
d) gespreizter Aliphatenbereich (27-30 ppm) von Abb.12b)

Im $^{13}$C-Spektrum der Verbindung 2j fallen beim Vergleich mit 2i die vier Signale im Aliphatenbereich zwischen 27 und 30 ppm auf. Die Unterscheidung der beiden rotameren Formen (2j/2j*) ergibt sich also nur durch verschiedene Resonanzen der Kohlenstoffe 3 und 5. Dies geht mit den $^{1}$H-NMR-Untersuchungen konform, da sich der Anisotropieeffekt der o-ständigen Nitrogruppe besonders auf C-3 und C-5 auswirkt. Die anderen Kohlenstoffe werden in den beiden Atropisomeren nicht unterschiedlich beeinflußt und treten daher bei gleichen Frequenzen in Resonanz. Die kleinen Signale bei tiefstem Feld gehören zu den aromatischen Kohlenstoffen mit $NO_2$-Substitution. Die Signale bei 148.2 und 145.2 ppm weisen etwa dieselben Intensitäten auf; beide entsprechen damit je zwei Kohlenstoffatomen. C-4' (in beiden Rotameren) kann man anhand seiner m-Kopplung mit 6'-H (in 2j) bzw. mit 2'-H (in 2j*) und seinen o-Kopplungen mit 3'-H und 5'-H dem ppm-Wert 148.2 zuordnen. Die etwas größere Intensität gegenüber dem Signal bei 145.2 ppm kann man durch den Kern-Overhauser-Effekt zweier benachbarter Protonen erklären. Der zweite mit einer Nitrogruppe substituierte quartäre Kohlenstoff C-2' (in 2j) bzw. C-6' (in 2j*), tritt bei 145.2 ppm als Singulett von Dubletts in Resonanz (m-Kopplung mit 6'-H bzw. 2'-H). Der Kohlenstoff C-1' muß infolge seiner m-Kopplung mit 3'-H und 5'-H als Singulett von Tripletts bei 133.0 ppm absorbieren. Das Dublett bei 133.02 ppm hat nur eine C-H Kopplung von 174 Hz; da die Fernkopplungen entfallen, muß dieses Signal zu C-6' (in 2j) bzw. zu C-2' (in 2j*) gehören. C-3' (in 2j) bzw. C-5' (in 2j*) wird durch zwei nachbarständige Nitrogruppen stärker entschirmt als C-5' bzw. C-3' und tritt daher bei tieferem Feld als dieses, nämlich bei 129.6 ppm, in Resonanz. C-3' bzw. C-5' absorbieren bei 121.6 ppm. Das Dublett bei 59.4 ppm läßt sich eindeutig dem Kohlenstoff C-4 des Piperidinringes zuordnen. Die beiden Tripletts bei 47.6 und 36.9 ppm gehören aufgrund ihrer Kopplungskonstanten von 145 Hz zu den Kohlenstoffen C-2 und C-6 des Piperidinringes. C-6 und C-2 werden durch die

unmittelbare Nachbarschaft der 1-Nitramingruppe des N-Nitropiperidinringes entschirmt und dadurch stärker tieffeldverschoben als C-3 und C-5. Über die Wasserstoffbrücke zu 6-$H_{Da}$ wird C-6 gegenüber C-2 (47.6 ppm), das offensichtlich nicht mehr durch die Anisotropie der o-ständigen Nitrogruppe des Dinitroaromaten beeinflußt wird, um ~9 ppm hochfeldverschoben (36.9 ppm). C-3 und C-5 treten in $\underline{\underline{2}}\underline{j}$ und $\underline{\underline{2}}\underline{j}$* dagegen bei unterschiedlichen ppm-Werten in Resonanz. Im breitbandentkoppelten Spektrum erhält man entsprechend der beiden vorliegenden Rotameren vier Signale zwischen 27 und 30 ppm. Im alternierend gepulsten Spektrum erkennt man die Aufspaltung der Signale in Tripletts mit einer Kopplungskonstanten von 135 Hz (kleiner als bei C-2 und C-6, die der stark entschirmenden N-1-Nitramingruppe direkt benachbart sind). Während C-3 in $\underline{\underline{2}}\underline{j}$ wie in $\underline{\underline{2}}\underline{i}$ bei 27.4 ppm absorbiert, erfährt C-3 in $\underline{\underline{2}}\underline{j}$* eine geringe Tieffeldverschiebung, die durch das Fehlen des Anisotropieeffekts der o-ständigen Nitrogruppe des Dinitroaromaten bedingt ist. C-5 steht dagegen in $\underline{\underline{2}}\underline{j}$* unter dem Einfluß der o-Nitrogruppe des Dinitroaromaten und absorbiert gegenüber $\underline{\underline{2}}\underline{i}$ (29.3 ppm) kaum verändert, bei 29.1 ppm.

Tab.10: Zuordnungen der $^{13}C$-Resonanzen der Verbindung 2j/2j* im Vergleich mit 2i in DMSO-$d_6$

| Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ Verbindung 2i (zum Vergleich) | für 2j | für 2j* | Multiplizitäten | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Die Kopplungen sind für 2j formuliert. Die Kopplungen in 2j* sind betragsmäßig gleich nur mit den entsprechenden Kopplungspartnern zu formulieren. |
| Aromatenteil: | | | | | |
| C-4' | 149.7 | 148.2 | 148.2 | $S_{dt}$ | $^3J_{C-4',H-6'}$ = 9 Hz<br>$^2J_{C-4',H-3'}$ = $^2J_{C-4',H-5'}$ = 3 Hz |
| C-2' | 147.9 | 145.2 | 133.02 | $S_d$ | $^3J_{C-2',H-6'}$ = 9 Hz |
| C-6' | 147.9 | 133.02 | 145.2 | D | $^1J_{C-6',H-6'}$ = 174 Hz |
| C-1' | 127.1 | 133.0 | 133.0 | $S_t$ | $^3J_{C-1',H-3'}$ = $^3J_{C-1',H-5'}$ = 9 Hz |
| C-3' | 126.1 | 129.6 | 121.6 | $D_d$ | $^1J_{C-3',H-3'}$ = 177 Hz<br>$^3J_{C-3',H-5'}$ = 6 Hz |
| C-5' | 126.1 | 121.6 | 129.6 | $D_d$ | $^1J_{C-5',H-5'}$ = 177 Hz<br>$^3J_{C-5',H-3'}$ = 6 Hz |
| Aliphatenteil: | | | | | |
| C-4 | 61.1 | 59.4 | 59.4 | $D_m$ | $^1J_{C-4,H-4}$ = 147 Hz |
| C-2 | 47.6 | 47.6 | 47.6 | $T_m$ | $^1J_{C-2,H_2-2}$ = 145 Hz |
| C-6 | 36.7 | 36.9 | 36.9 | $T_m$ | $^1J_{C-6,H_2-6}$ = 145 Hz |
| C-5 | 29.3 | 30.0 | 29.1 | $T_m$ | $^1J_{C-5,H_2-5}$ = 135 Hz |
| C-3 | 27.5 | 27.4 | 28.3 | $T_m$ | $^1J_{C-3,H_2-3}$ = 135 Hz |

Substanz 21 besteht aus hellgelben Kristallen, die zwischen 152 und 154° schmelzen. Die vorgeschlagene Struktur läßt sich durch $^{1}$H-NMR-und $^{13}$C-NMR-Untersuchungen bestätigen. Die Interpretation des $^{1}$H-NMR-Spektrums erfolgt durch Vergleich mit den Resonanzen des Bamipinhydrochlorids in DMSO-$d_6$ (vgl. Exp.Teil).

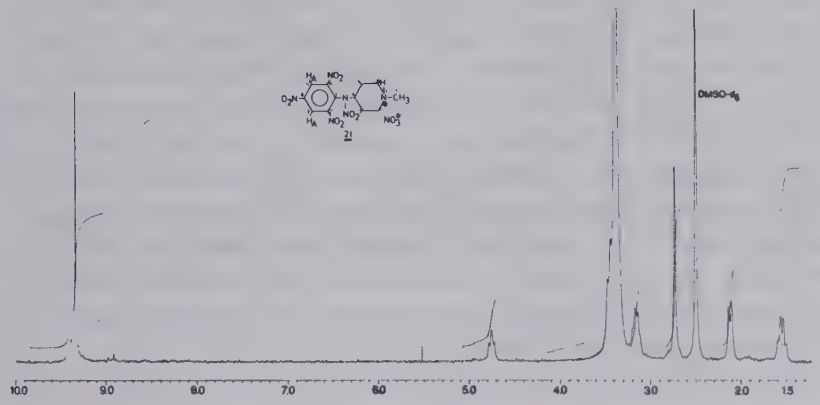
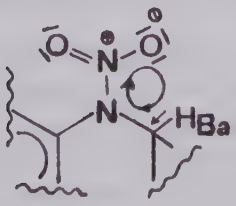



Abb.14: 400 MHz-$^{1}$H-NMR-Spektrum der Verbindung 21 in DMSO-$d_6$

Im Protonenspektrum des dem Bamipin ähnlichsten Nitroproduktes 21 erhält man für die neun Protonen des Piperidinteils fünf Signale. Der Piperidinring der Verbindung 21 liegt daher wie im Bamipin in einer fixen Sesselkonformation vor und weist so unterschiedliche Resonanzen für axiale und äquatoriale Protonen auf. Die äquatorialen Protonen absorbieren erfahrungsgemäß um 0.5 ppm bei tieferem Feld als die axialen Protonen[22]. Das Spaltprodukt 21 liegt wie Bamipinhydrochlorid in DMSO-$d_6$ als Salz vor. Dies geht aus der ähnlichen Absorption der Methylgruppe am protonierten Stickstoff des Piperidinringes von 21 im Vergleich zum Bamipinhydrochlorid bei 2.75 ppm (Bamipin: 2.72 ppm) hervor. Durch den -I-Effekt des Stickstoffs im Piperidinring erfahren die axialen ($H_{Da}$) und die

äquatorialen ($H_{De}$) Protonen an C-2 und C-6 eine stärkere Tieffeldverschiebung als jene an C-3 und C-5 ($H_{Ca}$ und $H_{Ce}$). Durch die geminale Kopplung der äquatorialen Protonen 2,6-$H_{De}$ mit 2,6-$H_{Da}$ erscheinen diese als Dublett bei 3.45 ppm. Die axialen Protonen 2,6-$H_{Da}$ absorbieren durch geminale Kopplung mit 2,6-$H_{De}$ und axiale Kopplung mit 3,5-$H_{Ca}$ als Doppeldublett (Triplett) bei 3.18 ppm. Den äquatorialen 3,5-$H_{Ce}$ kann man aufgrund der Geminalkopplung mit 3,5-$H_{Ca}$ das Dublett bei 2.12 ppm zuordnen. Wie erwartet treten in 2|1 die axialen Protonen 3,5-$H_{Ca}$ bei 1.5 ppm in Resonanz. 3,5-$H_{Ca}$ weisen gegenüber Bamipin, bedingt durch das Fehlen der im Bamipin vorliegenden Van-der-Waals-Wechselwirkung von 3,5-$H_{Ce}$ mit den Methylenprotonen der N-Benzylgruppierung, eine Hochfeldverschiebung um 1 ppm auf. Durch den starken induktiven Effekt der Nitramingruppe in 2|1 und durch den Feldeffekt der benachbarten Nitramingruppe absorbiert $H_{Ba}$ in 2|1 etwa um 0.56 ppm tieffeldverschoben gegenüber Bamipin. Das Singulett bei tiefstem Feld (9.32 ppm) läßt sich den Protonen $H_A$ des Nitroaromaten zuordnen und beweist damit die 2,4,6-Nitrierung am Aromaten.




Feldeffekt zwischen $H_{Ba}$ und benachbarter Nitramingruppe.

Tab.11: Zugeordnetes Proton von Verbindung 21 in DMSO-$d_6$

| zugeordnetes Proton | Integral | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizitäten | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|
| 4-$H_{Ba}$ | 1 | 4.75 | t | $^3J_{4\text{-}H_{Ba},3,5\text{-}H_{Ca}} \simeq 12$ Hz |
| 3,5-$H_{Ca}$ | 2 | 1.50 | q | $^2J_{3,5\text{-}H_{Ca},3,5\text{-}H_{Ce}} =$ |
| | | | | $^3J_{3,5\text{-}H_{Ca},4\text{-}H_{Ba}} =$ |
| | | | | $^3J_{3,5\text{-}H_{Ca},2,6\text{-}H_{Da}} \simeq 12$ Hz |
| 3,5-$H_{Ce}$ | 2 | 2.12 | d | $^2J_{3,5\text{-}H_{Ce},3,5\text{-}H_{Ca}} \simeq 12$ Hz |
| $=\overset{H}{\overset{\oplus}{N}}\text{-}CH_3$ | 3 | 2.75 | s | --- |
| 2,6-$H_{Da}$ | 2 | 3.18 | dd(t) | $^2J_{2,6\text{-}H_{Da},2,6\text{-}H_{De}} =$ |
| | | | | $^3J_{2,6\text{-}H_{Da},3,5\text{-}H_{Ca}} \simeq 12$ Hz |
| 2,6-$H_{De}$ | 2 | 3.45 | d | $^2J_{2,6\text{-}H_{De},2,6\text{-}H_{Da}} \simeq 12$ Hz |
| 3',5'-$H_A$ | 2 | 9.32 | s | --- |

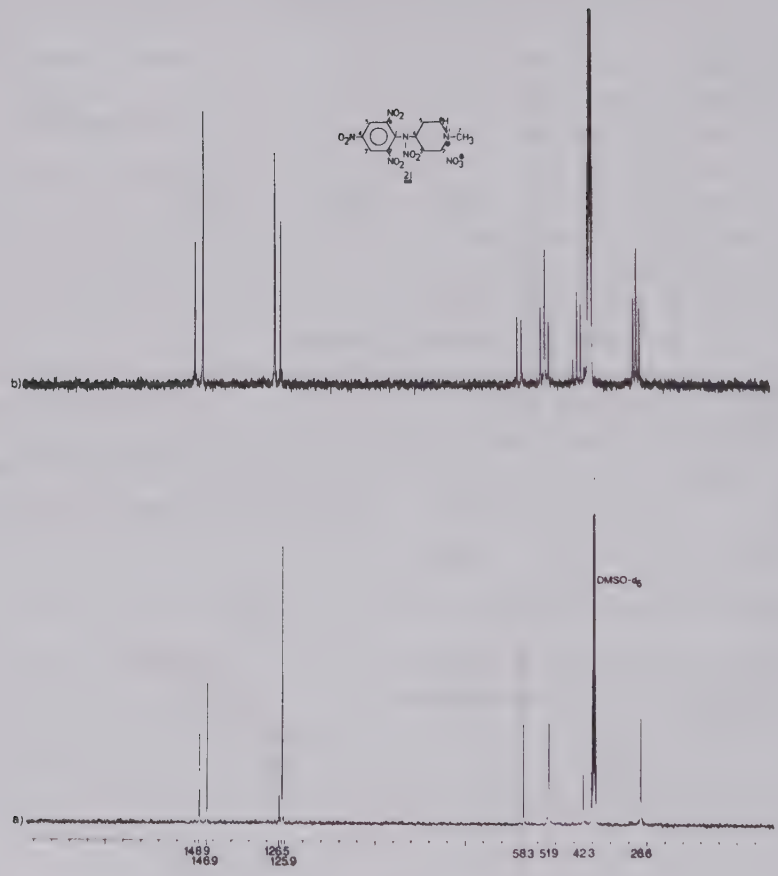



Abb.15a,b: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren der Verbindung 21 in DMSO-$d_6$

a) breitbandentkoppelt

b) Off-Resonance-entkoppelt

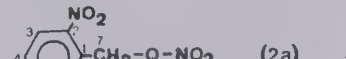
Im Aromatenbereich des Pikrylsystems der Verbindung 21 lassen sich C-5' und C-3' dem Signal bei 125.9 ppm zuordnen, das im Off-Resonanz-Spektrum durch C-H-Kopplung als Dublett erscheint. Die Absorptionen bei 126.5, 146.9 und 148.9 ppm entsprechen quartären Kohlenstoffen. Durch den -M und -I-Effekt der Nitrogruppen werden die durch eine Nitrogruppe substituierten Kohlenstoffe C-2', C-4' und C-6' stärker entschirmt als C-1'. Daraus ergibt sich eine Tieffeldverschiebung der Kohlenstoffe C-2', C-6' und C-4' gegenüber C-1'. Aufgrund der größeren Intensität läßt sich das Signal bei 146.9 ppm den beiden o-substituierten Kohlenstoffatomen C-2' und C-6' zuordnen. C-4' absorbiert bei 148.9 ppm. Das Singulett bei 126.5 ppm gehört zum quartären Kohlenstoff C-1'.

Die $^{13}$C-NMR-Resonanzen im Aliphatenteil lassen sich durch Vergleich mit Bamipinhydrochlorid (s. Exp.Teil) gut zuordnen. Das Quartett bei 42.3 ppm kann man dem Kohlenstoff C-7 zuschreiben. C-4 koppelt mit nur einem Proton und paßt daher zum Signal bei 58.3 ppm, das gegenüber Bamipin infolge des induktiven Effekts der benachbarten Nitramingruppe um etwa 6 ppm tieffeldverschoben erscheint. Die beiden übrigen Tripletts lassen sich durch deren unterschiedliche chemische Verschiebung gut unterscheiden. Die α-Kohlenstoffe des Piperidinrings erscheinen tieffeld bei 51.9 ppm. C-3 und C-5 lassen sich dem Signal bei 26.6 ppm zuordnen, deren Tieffeldverschiebung um ca. 1 ppm gegenüber Bamipin durch das Fehlen der Van-der-Waals Wechselwirkung zu erklären ist.

Tab.12: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen der Verbindung 21 in DMSO-$d_6$

| Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität im Off-Resonanz-entkoppelten Spektrum | Kopplungspartner |
|---|---|---|---|
| C-4' | 148.9 | S | --- |
| C-2',C-6' | 146.9 | S | --- |
| C-1' | 126.5 | S | --- |
| C-3',C-5' | 125.9 | D | 3'-H bzw. 5'-H |
| C-4 | 58.3 | D | 4-H |
| C-2,C-6 | 51.9 | T | 2-$H_2$ bzw. 6-$H_2$ |
| C-7 | 42.3 | Q | 7-$H_3$ |
| C-3,C-5 | 26.6 | T | 3-$H_2$ bzw. 5-$H_2$ |

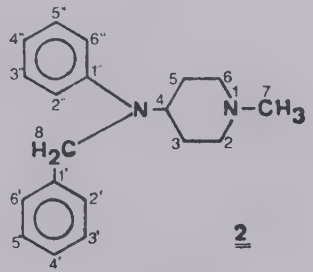
3.4 Schema der Nitrierung



(2a)

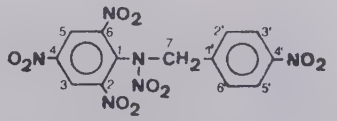
2-Nitrobenzylnitrat (2a)
4-Nitrobenzylnitrat (2b)
1,3,5-Trinitrobenzol (2c)
1,3-Dinitrobenzol (2d)
4-Nitrobenzaldehyd (2e)
3-Nitrobenzaldehyd (2f)
4-Nitrobenzoesäure (2m)
3-Nitrobenzoesäure (2n)

I

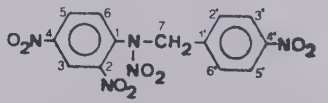


2

II

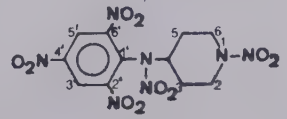


N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin (2g)

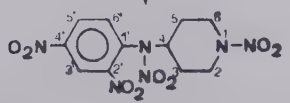


N,2,4-Trinitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin (2h)

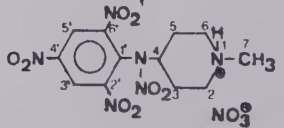
III



1-Nitro-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidin (2i)



1-Nitro-4-(N,2,4-trinitroanilino)-piperidin (2j)



1-Methyl-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidinumnitrat (2l)

IV

Pikrinsäure (2k)

Die bei der Nitrierung von Bamipin entstandenen Spaltprodukte kann man ihrer Struktur nach in drei Gruppen einteilen. Die Gruppe eins der Nitroprodukte mit relativ einfacher Struktur 2a (2-Nitrobenzylnitrat), 2b (4-Nitrobenzylnitrat), 2c (1,3,5-Trinitrobenzol), 2d (1,3-Dinitrobenzol), 2e (4-Nitrobenzaldehyd), 2f (3-Nitrobenzaldehyd), 2m (4-Nitrobenzoesäure) und 2n (3-Nitrobenzoesäure) entsteht durch Abspalten des Benzylrestes aus dem Bamipinmolekül und Nitrierung des abgetrennten Aromaten (I). 2g (Tetranitroanilinderivat) und 2h (Trinitroanilinderivat) gehen aus Bamipin durch Abspaltung von Methylpiperidin und Nitrierung der Aromaten (II) hervor.
Die Substanzen der dritten Gruppe der Bamipinnitrierung
2i (1-Nitro-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidin,
2j (1-Nitro-4-(N,2,4-trinitroanilino)-piperidin und
2l (1-Methyl-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperdiniumnitrat)
entstehen durch Abspaltung des Benzylrestes und Nitrierung des Phenyl- sowie teilweise des Piperidinringes (III).
Pikrinsäure erhält man z.B. beim Behandeln von 1-Nitro-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidin (2i) mit rauchender Salpetersäure (IV).

## 3.5 Anfärbung der isolierten Substanzen mit Laugen

Tab.13: Anfärbung der aus nitriertem Bamipin isolierten Substanzen mit Laugen unter verschiedenen Bedingungen

| Substanz | Aceton/ethanol. Kalilauge | 0,5N ethanol. Kalilauge | 0,5N wäßrige KOH-Lösung | Ethanol und 0,5N wäßrige KOH-Lösung |
|---|---|---|---|---|
| 2a | violettrosa sofort Entfärbung | rosa | farblos | rosa |
| 2b | schwach orange verblaßt sofort | schwach orange verblaßt sofort | farblos | farblos |
| 2c | rotviolett | rot | schwach orange | rot |
| 2d | blauviolett | farblos | farblos | farblos |
| 2e | farblos | farblos | farblos | farblos |
| 2f | farblos | farblos | farblos | farblos |
| 2g | rot | rotorange | fahlgelb | orangerot |
| 2h | violett, wird sofort rot | rosa | farblos | farblos |
| 2i | rot | rotorange | schwach gelb | orange |
| 2j | blauviolett | rot | schwach gelb | farblos |
| 2k | rotorange | rotorange | gelb | farblos |
| 2l | rot | rot | rot | rot |
| 2m | farblos | farblos | farblos | farblos |
| 2n | farblos | farblos | farblos | farblos |

Da die Verbindungen 2a, 2c, 2d, 2g, 2h, 2i, 2j, 2k und 2l mit Aceton und ethanolischer Kalilauge bzw. mit ethanolischer Kalilauge rot bzw. violett werden, dürfte die Anfärbung dieser Verbindungen weitgehend auf die Bildung ihrer MEISENHEIMER-Salze zurückzuführen sein. Die tiefrote Farbe des Rückstandes der Bamipinnitrierung dürfte durch die Überlagerung der Rotfärbung der MEISENHEIMER-Salze von Trinitrospaltprodukten mit der Violettfärbung der MEISENHEIMER-Verbindungen von Dinitrospaltprodukten entstehen.

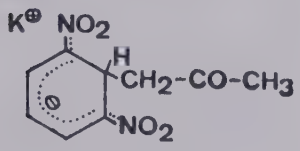
# 4 Farbstrukturen der isolierten Verbindungen mit Aceton und Basen

## 4.1 Elektronenspektroskopische Untersuchungen

### 4.1.1 Allgemeine Charakterisierung

MEISENHEIMER-Verbindungen können bereits an der Art ihrer Elektronenspektren erkannt werden. Die Lage der Maxima der Farbsalze und ihre molaren Extinktionen sind vom Salztyp (Cyclohexadienat- oder Propenid-Addukt) und vom Lösungsmittel abhängig, von der addierten Base jedoch unabhängig[23-25]. Das Cyclohexadienat-Addukt zeigt zwei unterschiedliche Maxima zwischen 400 und 850 nm, die sich in ihren Intensitäten wie 2:1 verhalten. Bei weiterer Basenzugabe vermindert sich das Doppelmaximum unter Ausbildung eines einfachen für das Propenid-Addukt[19] charakteristischen Maximums. Bei der Reaktion von Polynitroaromaten mit Lewis- und Brönstedbasen kommt es je nach Basenstärke und verwendetem Lösungsmittel zur Ausbildung von Radikalen[26,27] oder ¶ - bzw. σ-Komplexen[28]. Durch den negativen Induktions- und Mesomerieeffekt der Nitrogruppen wird der Aromat zum Elektronenacceptor. Mit einem Elektronendonator von geringer Ionisierungsenergie z.B. schwachen Basen wie aromatischen Aminen, bilden sich Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe (EDA-Komplexe, Charge-Transfer- oder ¶ -Komplexe genannt). Mit einem Elektronendonator größerer Ionisierungsenergie, z.B. starken Basen wie aliphatischen Aminen, Alkoholaten und Hydroxiden kommt es durch nucleophile Addition zur Ausbildung von σ -Addukten. Die Reaktion von Polynitroaromaten mit α -Methyl- bzw. α -Methylenketoverbindungen in Gegenwart von Basen führt in der pharmazeutischen Analytik zu gebräuchlichen Farbreaktionen[2,29]. Arbeitet man mit einem Überschuß der Methylketoverbindung, so spricht man von JANOVSKY Bedingungen[1,30].
Nach POLLIT und SAUNDERS[31,32] bildet sich bei Dinitroprodukten rasch eine Anlagerung des Carbanions am Kohlenstoff mit positiver Partialladung zwischen den beiden Nitrogruppen, die

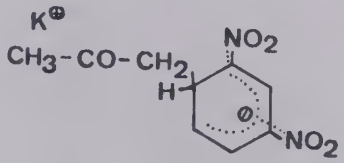
sich in einer hohen Absorption bei 560 und einer geringen bei 690 nm zeigt. Diese sich schnell bildende Form des Addukt-Typs I wandelt sich in die energetisch günstigere Form des Addukt-Typs II um; dies geht mit einer Zunahme des Maximums bei 690 und einer Abnahme des Maximums bei 560 nm einher (Abb.26 und 27).




Addukt-Typ I

$\lambda_{1\,max}$ 690 nm ↓

$\lambda_{2\,max}$ 560 nm ↑




Addukt-Typ II

$\lambda_{1\,max}$ 690 nm ↑

$\lambda_{2\,max}$ 560 nm ↓

## 4.1.2 Nitriertes Antazolin und dessen Spaltprodukte

Durch elektronenspektroskopische Untersuchungen kann man das Verhalten der nitrierten Arzneistoffe mit dem der einzelnen Spaltprodukte vergleichen. Die Orangefärbung des Nitrierungsrückstandes von Antazolin läßt sich durch die Überlagerung des orangefarbenen MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Pikramid (Abb.17) mit den orangeroten MEISENHEIMER-Salzen der in Spuren bei der Antazolinnitrierung entstehenden Verbindungen 1c, 1f und 1g erklären. Pikramid bildet wie der Nitrierungsrückstand von Antazolin mit ethanolischer Kalilauge ein Doppelmaximum zwischen 400 und 850 nm aus, welches das Cyclohexadienat-Addukt dieser Verbindung 1e charakterisiert. Bei weiterer Laugenzugabe tritt jedoch in Abb.16 und 17 nicht das erwartete Propenid-Addukt, sondern Zersetzung (Abb.16, Kurve 6 bzw. Abb.17, Kurve 5) ein.

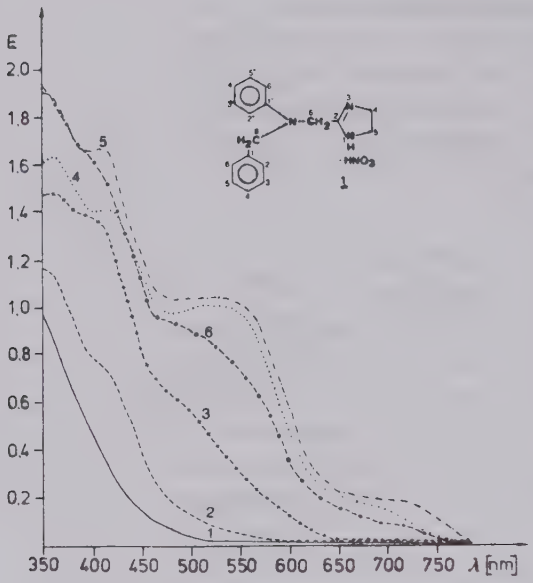



Abb.16: Elektronenspektren des Rückstandes der Nitrierung von Antazolin in Aceton (c= $0{,}22 \cdot 10^{-3}$ mol/l). 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,5N ethanol.KOH
(1) x= 0 (2) x= 1 (3) x= 4
(4) x= 9 (5) x=15 (6) x=20

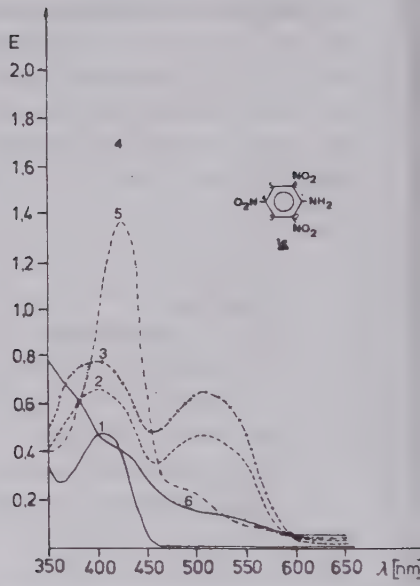



Abb.17: Elektronenspektren von Pikramid (1e) in Aceton (c= $0{,}5 \cdot 10^{-4}$ mol/l). 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,5N ethanol.KOH.
(1) x= 0 (2) x= 1 (3) x=
(4) x= 4 (5) x= 5 (6) x

Die übrigen aus dem Nitrierungsrückstand isolierten Substanzen 1c (Abb.18), 1f (Abb.19) und 1g (Abb.20) verhalten sich elektronenspektroskopisch wie Tetryl (Abb.21). Da die Verbindungen 1c, 1f und 1g bei ~450 und bei ~530 nm hohe Extinktionen aufweisen, sind diese Stoffe für den Betrag der Extinktion des Gesamtnitrierungsproduktes bei den entsprechenden Wellenlängen ausschlaggebend. Die Verschiebung der Extinktion des Gesamtnitrierungsproduktes um ~20 nm zu kürzeren Wellenlängen gegenüber den Extinktionen der Tetranitroanilinderivate (hypsochromer Effekt) wird durch das MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Addukt des Hauptnitrierungsproduktes, Pikramid, hervorgerufen.

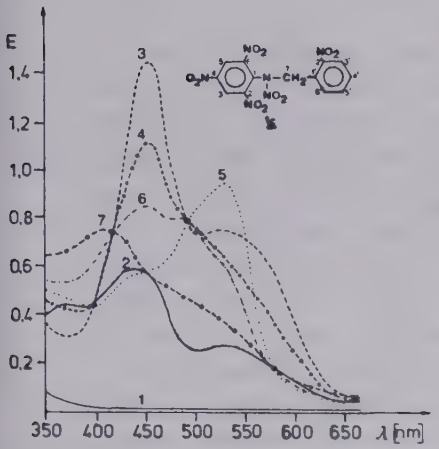



Abb.18: Elektronenspektren von 1c in Aceton (c=0,5·10$^{-4}$mol/l). 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,5N ethanol. KOH
(1)x= 0 (2)x=1 (3)x=5
(4)x=5,8 (5)x=6 (6)x=6,2
(7)x=7

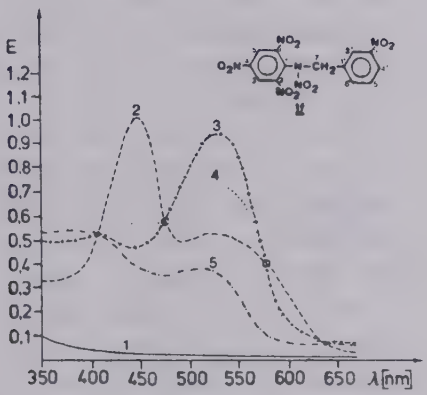



Abb.19: Elektronenspektren von 1f in Aceton (c=0,5·10$^{-4}$mol/l). 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,5N ethanol.KOH
(1)x=0 (2)x=3 (3)x=8,5
(4)x=9,5 (5)x=10,5

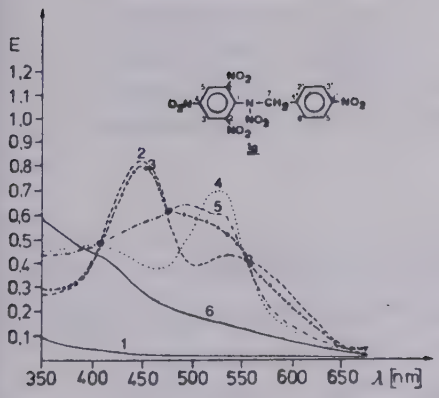



Abb20: Elektronenspektren von 1g in Aceton (c=0,5·10$^{-4}$mol/l). 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,5N ethanol.KOH
(1)x=0 (2)x=2,5 (3)x=7
(4)x=7,2 (5)x=7,5 (6)x=10,5

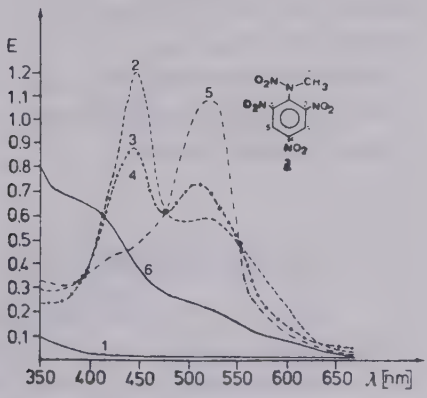



Abb.21: Elektronenspektren von Tetryl (3) in Aceton (c= 0,5·10$^{-4}$mol/l). 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,5N ethanol. KOH
(1)x=0 (2)x=3 (3)x=6
(4)x=6,5 (5)x=10 (6)x=50

Aus den Abbildungen 16 und 17 ist ersichtlich, daß die elektronenspektroskopischen Untersuchungen von nitriertem Antazolin in Aceton bei Zugabe von 0,5N ethanolischer Kalilauge wie die von Pikramid bei 430 und 525 nm Maxima zeigen. Die hohe Extinktion bei 430 nm (Abb.16) läßt sich auf die Entstehung des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes des Hauptnitrierungsproduktes Pikramid und der entsprechenden MEISENHEIMER-Salze der in Spuren isolierten Spaltprodukte 1c, 1f und 1g (Abb.18, Kurve 3; Abb.19, Kurve 2 und Abb.20, Kurve 2) zurückführen (im Cyclohexadienat-Addukt liegen Nitroprodukt und Base wie 1:1 vor). Arbeitet man mit einem Überschuß an Base, so bildet sich bei den in Spuren entstehenden Spaltprodukten 1c, 1f und 1g im Gegensatz zum Pikramid das Propenid-Addukt aus (im Propenid-Addukt liegen Nitroprodukt und Base wie 1:2 vor). Durch das Propenid-Addukt der Verbindungen 1c, 1f und 1g läßt sich das Maximum des Antazolinnitrierungsrückstandes (Abb.16) bei ~530 nm erklären.
Abschließend ergibt sich also, daß die Orangefärbung des Antazolinnitrierungsrückstandes durch die Überlagerung der hohen Absorptionen der MEISENHEIMER-Salze der in Spuren vorliegenden Nitrierungsprodukte 1c, 1f und 1g entsteht und durch die Absorption des in "relativ großer Menge" vorliegenden MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Pikramid eine geringe Verschiebung zu kürzeren Wellenlängen erfahren (hypsochromer Effekt).

### 4.1.3 Nitriertes Bamipin und dessen Spaltprodukte

Das Verhalten von nitriertem Bamipin (Abb.22) gegenüber Lauge läßt sich mit Hilfe der Elektronenspektren der einzelnen Nitrierungsprodukte 2i (Abb.24), 2d (Abb.27), 2g (Abb.20) und 2l (Abb.25) unter gleichen Bedingungen erklären.

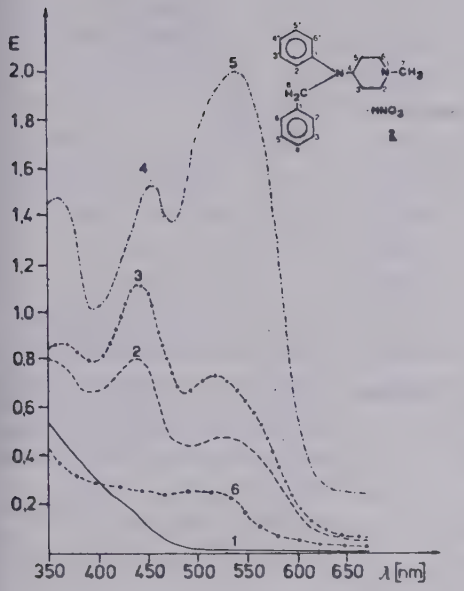



Abb.22: Elektronenspektren des Rückstandes der Nitrierung von Bamipin in Aceton (c= 0,21·$10^{-3}$mol/l). 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,5N ethanol.KOH
(1)x=0 (2)x=3 (3)x=4
(4)x=5 (5)x=7 (6)x=400

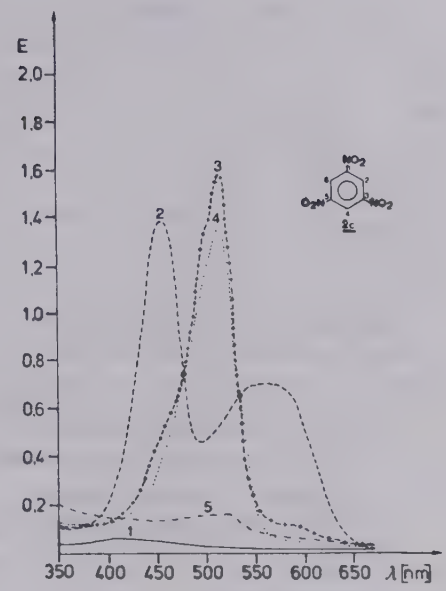



Abb.23: Elektronenspektren von 2c in Aceton (c= 0,5·$10^{-4}$mol/l). 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,5N ethanol. KOH

(1)x=0 (2)x=3 (3)x=3,5
(4)x=4 (5)x=6

Die Verbindung 2g verhält sich im Elektronenspektrum unter gleichen Bedingungen (Aceton, c= 0,5·$10^{-4}$mol/l, Zugabe von 0,5N ethanolischer Kalilauge) wie 1g (Abb.20).

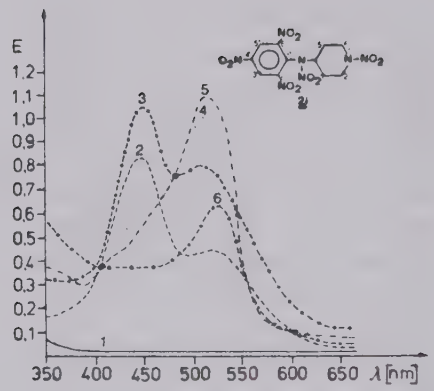



Abb.24: Elektronenspektren von 2i in Aceton (c=0,5·10$^{-4}$mol/l). 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,5N ethanol. KOH
(1)x=0 (2)x=1 (3)x=5,2
(4)x=5,8 (5)x=6 (6)x=20

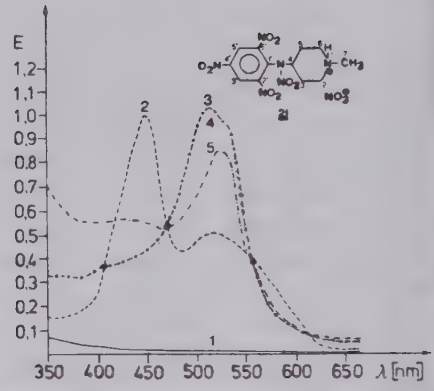



Abb.25: Elektronenspektren von 2l in Aceton (c=0,5·10$^{-4}$mol/l 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,5N ethano KOH
(1)x=0 (2)x=4,2 (3)x=5,8
(4)x=6 (5)x=100

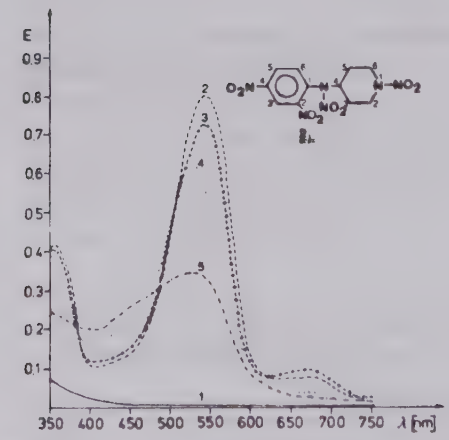



Abb.26: Elektronenspektren von 2j in Aceton (c= 0,5·10$^{-4}$mol/l). 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,02N ethanol.KOH

(1)x=0 (2)x=90 (3)x=100
(4)x=1000 (5)x=4000

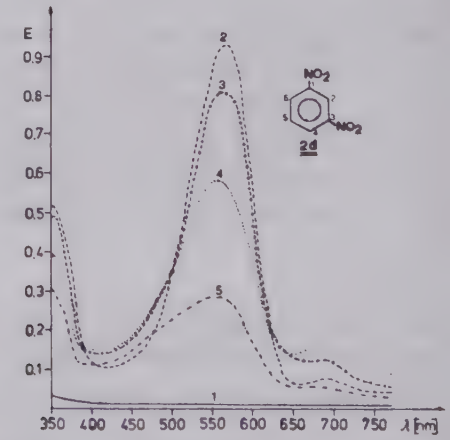



Abb.27: Elektronenspektren von 1,3-Dinitrobenzol (2d) in Aceton (c= 0,5·10$^{-4}$mol 5 ml Stammlösung nach Zugabe von x µl 0,02N ethanol.KOH
(1)x=0 (2)x=200 (3)x=900
(4)x=2000 (5)x=4000

Aus den Abbildungen 22 bis 27 ist das Verhalten von nitriertem Bamipin und den aus dem Nitrierungsrückstand isolierten Spaltprodukten in Aceton bei Zugabe von ethanolischer Kalilauge ersichtlich. Bei diesen Verbindungen handelt es sich in erster Linie um Polynitroaromaten, die mit Aceton und ethanolischer Kalilauge orange, rote oder violette MEISENHEIMER-Verbindungen bilden. Sind Elektronenacceptor und Elektronendonator im Verhältnis 1:1 in der Lösung enthalten, dann entsteht das Cyclohexadienat-Addukt, das Maxima bei ~ 450 und ~ 540 nm aufweist. Gibt man ethanolische Kalilauge im Überschuß hinzu, dann bildet sich das Propenid-Addukt mit einem Maximum bei 530 nm aus. Da die tetrylähnlichen Verbindungen 2g, 2i und 2l relativ stark im Nitrierungsrückstand von Bamipin vertreten sind, läßt sich das Maximum bei ~ 530 nm in Abbildung 22 auf die Bildung der Propenid-Addukte der Tetrylanaloga und die Ausbildung der σ-MEISENHEIMER-Verbindungen der Substanzen mit einem Dinitroaromaten zurückführen. Die Nitroverbindungen 2d (Abb.27), 2h und 2j (Abb.26), die violette MEISENHEIMER-Verbindungen bilden, fallen in geringer Menge bei der Nitrierung an. Nach POLLIT und SAUNDERS[31,32] lagert sich der Elektronendonator zunächst am Kohlenstoff zwischen den beiden Nitrogruppen an; diese Stellung spricht für eine hohe Absorption bei ~ 560 und eine kleine bei ~ 690 nm. Die Form des Addukt-Typs I (vgl. S.57) ist sehr instabil und wandelt sich rasch in den Addukt-Typ II um. Diese Änderung geht mit einer Zunahme des Maximums bei ~ 690 und einer Abnahme des Maximums bei ~ 560 nm einher (Abb.26,27).
Aus den Elektronenspektren des nitrierten Bamipins und aus denen der isolierten Spaltprodukte läßt sich die violettrote Farbe nach der Durchführung der VITALI-MORIN-Reaktion durch Überlagerung der Rotfärbung der MEISENHEIMER-Salze tetrylähnlicher Polynitroaromaten (Abb.20, 24, 25) mit der violetten Farbe der MEISENHEIMER-Addukte der Polynitroaromaten 2d (Abb.27), 2h und 2j (Abb.26) erklären.

## 4.2 NMR-Untersuchungen der Farbstrukturen

### 4.2.1 Cyclohexadienat-Addukt von Pikramid

#### 4.2.1.1 $^1$H-NMR-Untersuchungen

Im $^1$H-NMR-Spektrum der Cyclohexadienat-Verbindung von Pikramid in DMSO-$d_6$ erkennt man die für MEISENHEIMER-Salze charakteristischen Signale[33,34] bei ~8.5 und ~5 ppm. Pikramid fällt bei der Nitrierung von Antazolin in großer Menge an (vgl. 2.2). Mit Aceton und ethanolischer Kalilauge bildet dieses isolierte Spaltprodukt ein Cyclohexadienat-Addukt, das für die Rotfärbung von Antazolin unter den Bedingungen der VITALI-MORIN-Reaktion von Bedeutung ist.

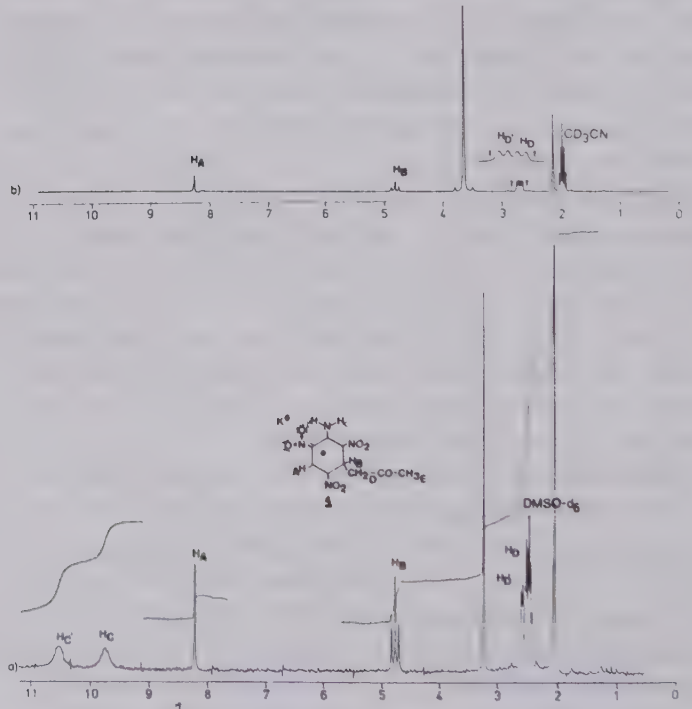



Abb.28: 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektren des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Pikramid (4)
a) in DMSO-$d_6$
b) in $CD_3CN$

Tab.14: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Pikramid (4)

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | ppm-Werte in $CD_3CN$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|
| $H_E$ | 2.05 | 2.20 | s | --- |
| $H_D$ | 2.56 | 2.68 | dd | $^3J_{H\text{-}D,H\text{-}B}$ = 6 Hz<br>$^2J_{H\text{-}D,H\text{-}D'}$ = 1,5 Hz |
| $H_{D'}$ | 2.60 | 2.75 | dd | $^3J_{H\text{-}D',H\text{-}B}$ = 6 Hz<br>$^2J_{H\text{-}D',H\text{-}D}$ = 1,5 Hz |
| $H_B$ | 4.84 | 4.82 | t | $^3J_{H\text{-}B,H\text{-}D}$ =<br>$^3J_{H\text{-}B,H\text{-}D'}$ = 6 Hz |
| $H_A$ | 8.40 | 8.28 | s | --- |
| $H_C$ | 9.90 | -- | s | --- |
| $H_{C'}$ | 10.70 | -- | s | --- |

Im Protonenspektrum (Abb.28a) erkennt man die in DMSO-$d_6$ nicht ausgetauschten N-H-Protonen bei 9.9 und 10.7 ppm. Auffallend ist, daß die beiden Protonen der $NH_2$-Gruppe bei verschiedenen ppm-Werten in Resonanz treten. Die Inäquivalenz der Protonen der $NH_2$-Gruppe läßt sich durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke eines Protons der Aminogruppe mit der o-ständigen Nitrogruppe erklären. Geht man davon aus, daß in Verbindung 4 zwischen $H_{C'}$ und der nachbarständigen Nitrogruppe eine Wasserstoffbrücke besteht, dann ist durch die Wechselwirkung die Elektronendichte und gleichzeitig die Abschirmung am wasserstoffbrückenbildenden Proton vermindert; daraus resultiert eine Verschiebung des Protons um etwa 1 ppm zu tieferem Feld gegenüber dem nicht Wasserstoffbrücken ausbildenden Proton der $NH_2$-Gruppe. Durch Hochtemperaturmessungen[35] (Abb.29) läßt sich die im Molekül vorliegende Wasserstoffbrücke zerstören. Am Koaleszenzpunkt, 390 K, treten beide Protonen der

$NH_2$-Gruppe, $H_C$ und $H_{C'}$, bei 10.2 ppm (etwa Mittelwert der Absorptionen der Protonen der Aminogruppe, $H_C$ und $H_{C'}$) in Resonanz. Aus den geringen Verschiebungsunterschieden für $H_D$ und $H_{D'}$ ergibt sich für die beiden Protonen der Methylengruppe eine relativ geringe Geminalkopplung von 1,5 Hz[11] (Fleming, S.118, Tab.4.11). Die Kopplungskonstante von 6 Hz gehört zu der Vicinalkopplung von $H_D$ mit $H_B$ bzw. $H_{D'}$ mit $H_B$. Der Betrag der vicinalen Kopplungskonstanten $^3J_{H\text{-}B,H\text{-}D} \sim {}^3J_{H\text{-}B,H\text{-}D'}$ ist abhängig vom Diederwinkel. Eine quantitative Abschätzung dessen gibt die Karplus-Conroy Kurve[11] (Fleming, S.108, Tab.4.2).

$$^3J_{H\text{-}B,H\text{-}D} \simeq 6\ Hz \longrightarrow \phi_{H\text{-}B,H\text{-}D} = 32° \pm 20$$
$$^3J_{H\text{-}B,H\text{-}D'} \simeq 6\ Hz \longrightarrow \phi_{H\text{-}B,H\text{-}D'} = 145° \pm 20$$

So nehmen die Protonen der Methylengruppe unterschiedliche Stellungen zu den benachbarten Nitrogruppen ein und zeigen geringe chemische Inäquivalenz. Nicht nur die unterschiedliche Auswirkung des Anisotropieeffektes der benachbarten Nitrogruppen, sondern auch deren Feldeffekt kann zur Erklärung der Inäquivalenz diskutiert werden. Feldeffekt[17,36] beruht darauf, daß polare Gruppen (Carbonyl- oder Nitrogruppe) mit Protonen, die in derselben Ebene wie die polare Gruppe liegen, zu einer Veränderung der Ladungsdichte in der Umgebung der Wasserstoffatome führen; da die Bindungselektronen durch den Einfluß polarer Gruppen dem Wasserstoffatom entzogen werden, kommt es zu einer Entschirmung und dadurch zu einer Tieffeldverschiebung des entsprechenden Protons (hier um 0.04 ppm).

Aufspaltungsmuster für die Methylengruppe des Acetonylrestes in der MEISENHEIMER-Verbindung von Pikramid.

6 Hz, vicinale Kopplung $H_D$ mit $H_B$, bzw. $H_{D'}$ mit $H_B$

1,5 Hz, geminale Kopplung $H_D$ mit $H_{D'}$

4.2.1.2 $^{1}$H-Selektiventkopplungen

Selektive Entkopplungsexperimente ermöglichen es, die vermutete Wasserstoffbrücke zwischen $H_C$, und einem Sauerstoffatom der benachbarten Nitrogruppe zu beweisen. Aus selektiven Entkopplungsexperimenten (siehe Exp.Teil, Abb.96) ergibt sich, daß keine Kopplung der $-CH_2$-Gruppe über die Carbonylgruppe mit der $CH_3$-Gruppe des Acetonylrestes besteht. Durch die $^{1}$H-Selektiventkopplung wird bestätigt, daß die Aufspaltung der $-CH_2$-Gruppe in ein Dublett von Dubletts durch die Inäquivalenz der Protonen der Methylengruppe, die aus der unterschiedlichen Beeinflussung durch den Feldeffekt mit den stark polaren Nachbargruppen im Molekül resultiert, erklärt werden kann.

4.2.1.3 $^1$H-Temperaturmessungen des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Pikramid und Berechnung der $\triangle G_C^{\neq}$-Werte.

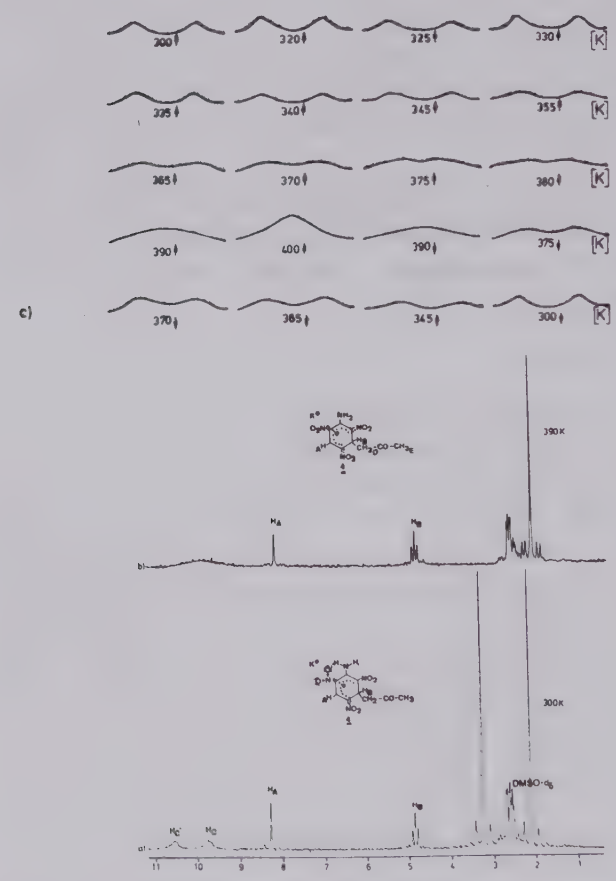



Abb.29: 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektren der Verbindung 4 in DMSO-$d_6$

a) bei 300 K

b) bei 390 K

c) Temperaturabhängigkeit der Signale der $NH_2$-Protonen, Koaleszenztemperatur beträgt 390 K; der gesamte Vorgang ist reversibel

Berechnung der $\Delta G_c^{\neq}$ -Werte

Die relativen Populationen der Tautomeren seien $n_A$ und $n_B$ ($n_A + n_B = 1$). Bei verschiedenem Energieinhalt von A und B wird keine 1:1 Verteilung, sondern ein temperaturabhängiges Gleichgewicht erhalten.

$$\frac{n_B}{n_A} = e^{\frac{-\Delta G}{RT}}$$

$\Delta G$ = Differenz der freien Enthalpie
R = Universelle Gaskonstante
T = Absolute Temperatur

Die Größe der freien Aktivierungsenthalpie bestimmt die Geschwindigkeit der thermischen Isomerisierung. Die Geschwindigkeitskonstante $k_c$ der Isomerisierung berechnet sich nach der Eyring-Gleichung (Gleichung 1).

$$k_r = \frac{k_B \cdot T}{h} \exp. \frac{\Delta G_c^{\neq}}{R \cdot T} \qquad \text{(Gleichung 1)}$$

$k_B$ = Boltzman Konstante
h = Plancksches Wirkungsquantum
R = Gaskonstante
T = Absolute Temperatur

Setzt man die Konstanten in Gleichung 1 ein und löst die Gleichung nach $\Delta G_c^{\neq}$ auf, so erhält man die für die Berechnung der freien Aktivierungsenthalpie bei Raumtemperatur wichtige Gleichung

$$\Delta G_c^{\neq} = 4{,}57 \cdot T \cdot (10{,}32 + \log \frac{T}{k_r}) \qquad \text{(Gleichung 1a)}$$

Der temperaturabhängige $\Delta G_c^{\neq}$ -Wert enthält die Aktivierungsentropie $\Delta S^{\neq}$. Will man die Aktivierungsentropie verschiedener Verbindungen oder verschiedener Gruppen in einer Verbindung vergleichen, so sollte man die Arrheniussche Aktivierungsenergie $E_a$ berechnen, da das temperaturabhängige Entropieglied $T \cdot \Delta S^{\neq}$ darin nicht enthalten ist. Die Angabe der $E_a$-Werte hat sich in der temperaturabhängigen NMR-Spektroskopie als unzweckmäßig erwiesen, da der erfaßbare Temperaturbereich zur genauen Bestimmung von $k_r$ nicht ausreicht. Deshalb gibt man üblicherweise die freie Aktivierungsenthalpie bei der Koaleszenztemperatur ($\Delta G_c^{\neq}$ -Wert) an[37,38].
Die Geschwindigkeitskonstante $k_c$ des chemischen Austausches bei der Koaleszenztemperatur berechnet sich für ein Spektrum vom A A'Typ (wie es die $NH_2$-Protonen der Verbindung 4 darstellen) nach Gleichung 2[39].

$$k_c = \pi \frac{\sqrt{\Delta\nu^2 + 6J^2}}{\sqrt{2}} \qquad \text{(Gleichung 2)}$$

$\Delta\nu$ = Linienabstand der Signale in Hz (hier: 2,5 cm = 62,5 Hz)
J = Konstante für Kopplung zwischen den Kernen $H_A$ und $H_{A'}$, hier: J = 0 Hz

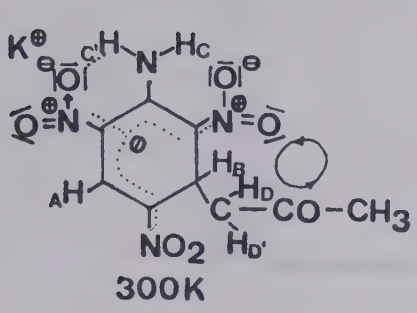
Die freie Aktivierungsenthalpie am Koaleszenzpunkt berechnet sich dann durch Einsetzen in Gleichung 1a, wobei $k_r$ durch $k_c$ und T durch $T_c$ zu ersetzen sind, es gilt somit Gleichung 1b.

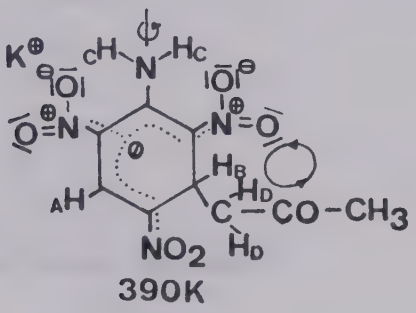
$$\Delta G_c^{\neq} = 4{,}57\ T_c \cdot \left(10{,}32 + \log \frac{T_c}{k_c}\right) \qquad \text{(Gleichung 1b)}$$

Für die $NH_2$-Gruppe der MEISENHEIMER-Verbindung 4 ergibt sich folgender $\Delta G_c^{\neq}$ -Wert.

$$\Delta G_c^{\neq} = 4{,}57 \cdot 390 \left(10{,}32/\log \frac{390}{138{,}84}\right) = 19\,192{,}79 \text{ cal/mol} = 80{,}417 \text{ KJ/mol.}$$

Ergebnisse der Hochtemperaturmessung der MEISENHEIMER-Verbindung von Pikramid.




Durch Temperaturerhöhung wird die Wasserstoffbrücke zwischen $H_{C'}$ und der o-ständigen Nitrogruppe aufgehoben. Die Signale der beiden inäquivalenten Protonen, $H_C$ und $H_{C'}$, fallen am Koaleszenzpunkt, 390 K, zusammen. Bei dieser Temperatur liegt die $NH_2$-Gruppe frei beweglich im Molekül vor. Das für die Protonen $H_D$ und $H_{D'}$ der $CH_2$-Gruppe des Acetonylrestes charakteristische Dublett von Dubletts bleibt bis zu 390 K erhalten; daraus folgt, daß der Feldeffekt durch eine Temperaturerhöhung bis 390 K im Molekül der Verbindung 4 unbeeinflußt bleibt.

## 4.2.1.4 $^{13}C$-NMR-Untersuchungen

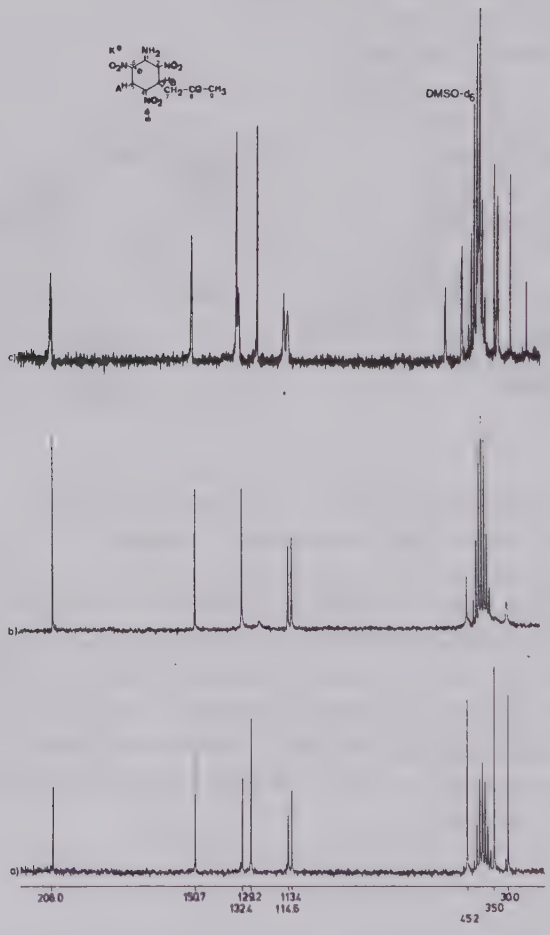



Abb.30a-c: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Pikramid (4) in DMSO-$d_6$

a) breitbandentkoppelt

b) breitbandentkoppelt mit geringer Entkoppler-senderleistung

c) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

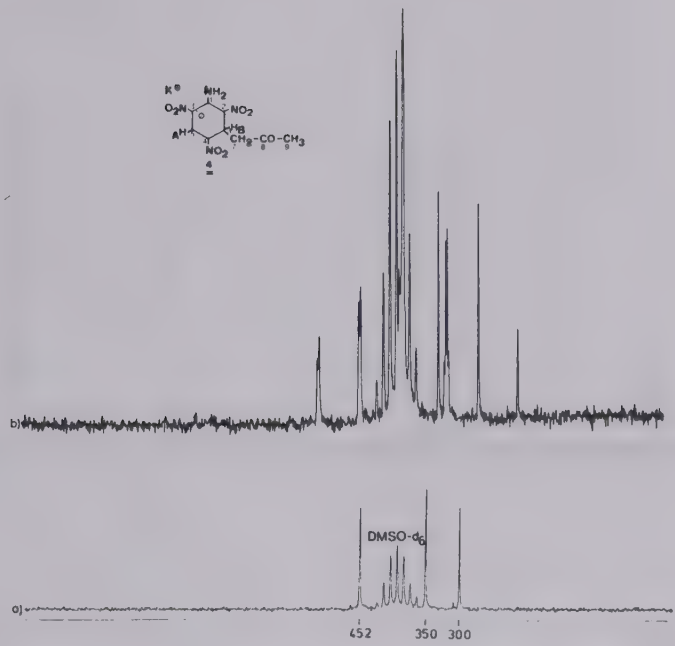



Abb.31a,b: $^{13}C-\{^{1}H\}$-NMR-Spektren der MEISENHEIMER-Verbindung 4 in DMSO-$d_6$

a) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.30a)

b) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.30c)

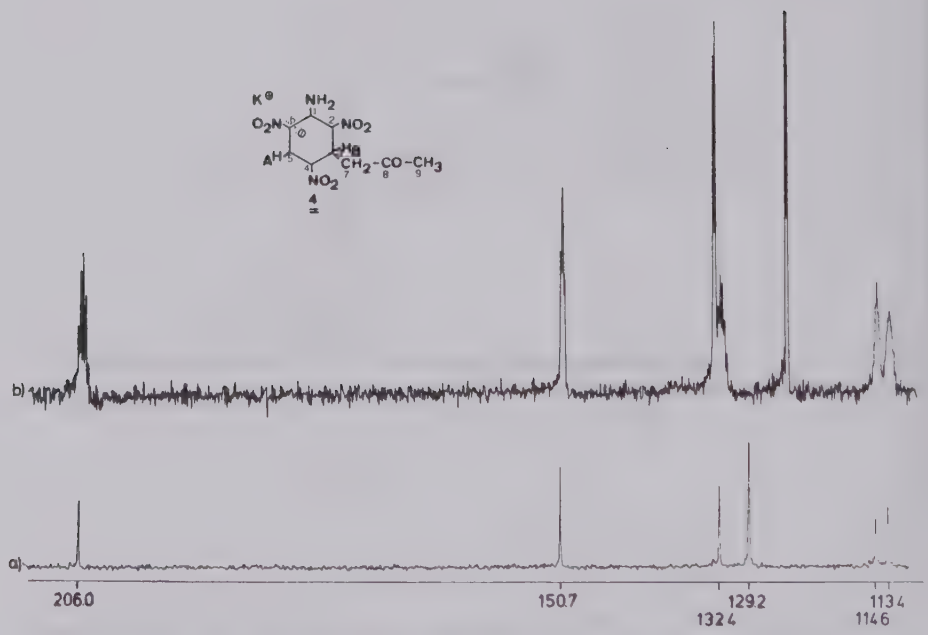



Abb.32a,b: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren der MEISENHEIMER-Verbindung 4 in DMSO-$d_6$

a) gespreizter Aromatenbereich von Abb.30a)

b) gespreizter Aromatenbereich von Abb.30c)

Im $^{13}$C-NMR-Spektrum der Verbindung 4 ergeben sich im Aromatenbereich sechs und im Aliphatenbereich drei Signale. Durch die Aufnahme eines breitbandentkoppelten Spektrums mit geringer Entkopplersenderleistung können im Aromatenbereich der Verbindung 4 fünf quartäre Kohlenstoffe zugeordnet werden (Abb.30b). Das Fernsextett bei 206.0 ppm gehört eindeutig zu der Carbonylgruppe des Acetonylrestes. Aufgrund der Aufspaltung in ein Triplett kann man das Signal bei 150.7 ppm, das nur m-Kopplungen ($^3J_{C-1,H-3} = {}^3J_{C-1,H-5} = 5{,}0$ Hz) zeigt, C-1 zuordnen. Das Singulett bei 132.4 ppm paßt infolge der einfachen Aufspaltung in ein Ferndublett ($^2J_{C-6,H-5} = 4{,}5$ Hz) zu C-6. Die Signale von C-4 und C-2 erfahren durch die Nachbarschaft mehrerer Protonen eine stärkere Aufspaltung als das Signal von C-6. Außerdem muß C-4, bedingt durch zwei o-ständige Protonen, schneller relaxieren als C-2, das nur ein o-ständiges Proton hat; infolgedessen hat das Signal von C-4 eine höhere Intensität als das von C-2 im gekoppelten Spektrum. C-4 und C-2 treten bei 114.6 und 113.4 ppm als schlecht aufgelöstes Ferntriplett in Resonanz. Das Dublett von Ferndubletts bei 129.2 ppm ($J_{C-5,H-5} = 165$ Hz, $^3J_{C-5,H-3} = 5{,}0$ Hz) gehört eindeutig zu C-5. Das für die MEISENHEIMER-Verbindungen charakteristische Signal, der sp$^3$-hybridisierte Kohlenstoff C-3, tritt im Aliphatenbereich bei 35.0 ppm in Resonanz. Die Methylengruppe bzw. die Methylgruppe des Acetonylrestes absorbieren bei 45.2 bzw. 30.0 ppm.

Tab.15: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes 4

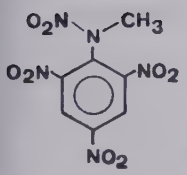
| Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-8 | 206.0$^+$ | Fernsextett | $^2J_{C-8,H_3-9}$ = $^2J_{C-8,H_2-7}$ = 5,0 Hz |
| C-1 | 150.7$^+$ | $S_t$ | $^3J_{C-1,H-3}$ = $^3J_{C-1,H-5}$ = 5,0 Hz |
| C-6 | 132.4$^+$ | $S_d$ | $^2J_{C-6,H-5}$ = 4,5 Hz Fernkopplungen mit den Protonen der primären Aminogruppe |
| C-5 | 129.2 | $D_d$ | $J_{C-5,H-5}$ = 165 Hz<br>$^3J_{C-5,H-3}$ = 5,0 Hz |
| C-4 (Int.) | 114.6$^+$ | schlecht aufgelöstes Fernmultiplett | |
| C-2 (Int.) | 113.4$^+$ | schlecht aufgelöstes Ferntriplett | |
| C-7 | 45.2 | $T_d$ | $J_{C-7,H_2-7}$ = 126 Hz<br>$^2J_{C-7,H-3}$ = 4,5 Hz |
| C-3 | 35.0 | $D_q$ ($D_{dt}$) | $J_{C-3,H-3}$ = 145 Hz<br>$^2J_{C-3,H_2-7}$ = 4,5 Hz<br>$^3J_{C-3,H-5}$ = 5,0 Hz |
| C-9 | 30.0 | Q | $J_{C-9,H_3-9}$ = 125 Hz |

Bei den mit $^+$) markierten Kohlenstoffen handelt es sich um quartäre Kohlenstoffatome.

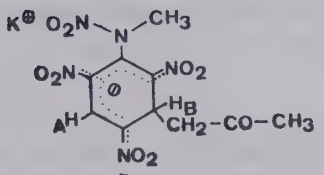
## 4.2.2 MEISENHEIMER-Verbindungen von Tetryl, 1c, 1f, 1g, 2i, 2l und Trinitroverbindungen

### 4.2.2.1 $^1$H-NMR-Untersuchungen

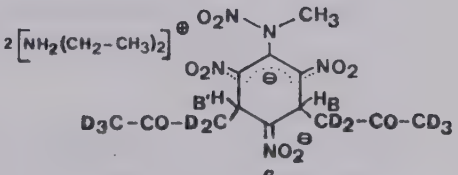
Aus den Elektronenspektren (Kap.4) kann man schließen, daß sich die aus dem Antazolinnitrierungsrückstand isolierten Substanzen 1c, 1f, 1g und die aus nitriertem Bamipin gewonnenen Verbindungen 2i, 2l wie Tetryl verhalten (Tetrylanaloga). Deshalb synthetisierte man zunächst die MEISENHEIMER-Verbindungen von Tetryl und versuchte die charakteristischen MEISENHEIMER-Signale bei ~5 und ~8 ppm in den $^1$H-NMR-Spektren der MEISENHEIMER-Salze der isolierten Spaltprodukte zu finden. BITTER[16] untersuchte das MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-(5) und das Propenid-Addukt (6) von Tetryl durch $^1$H-NMR.




3




5




6

Dabei beobachtete er eine Verdopplung der MEISENHEIMER-Signale; er führte diese Verdopplung der Protonensignale auf eine Rotationsbehinderung durch Brückenbildung zurück. Die folgenden Kernresonanzuntersuchungen an den MEISENHEIMER-Salzen von Tetryl knüpfen an diese Beobachtung von BITTER[16] an.

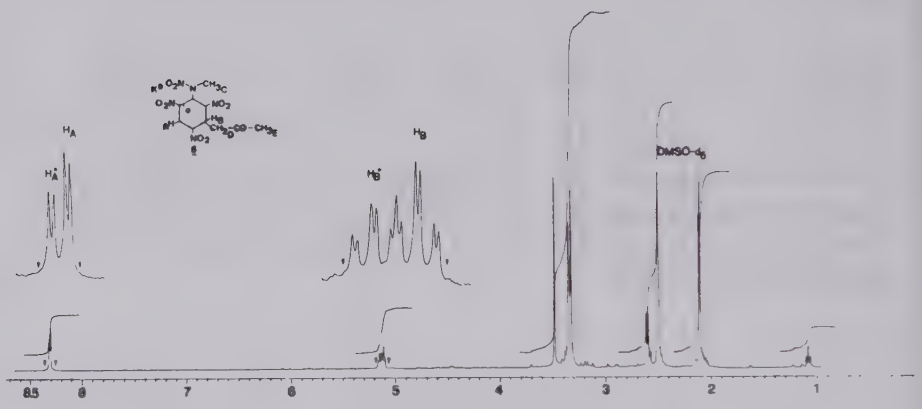
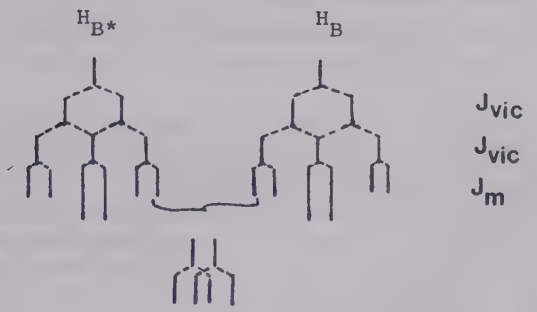


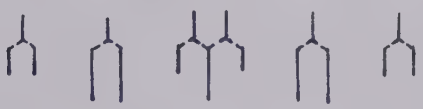

Abb.33: 400 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Tetryl (5) in DMSO-$d_6$

Im Spektrum der MEISENHEIMER-Verbindung 5 (Abb.33) fällt eine Verdopplung der Signale von $H_A$ und $H_B$ auf. Diese Verdopplung muß auf das Vorliegen von Rotationsisomeren zurückgeführt werden, die durch Rotationsbehinderung des voluminösen Substituenten an C-1[16,20,21] entstehen (Atropisomerie, vgl. S. 36 ff). Die Signale bei tiefstem Feld gehören zu $H_A$ (Hauptisomeres) bzw. $H_{A*}$ (Nebenisomeres), deren Verhältnis zueinander 59 : 41 ± 10% beträgt. Durch m-Kopplung von $H_A$ mit $H_B$ ($^4J \sim 1.5$ Hz) und von $H_{A*}$ mit $H_{B*}$ ($^4J \sim 1{,}5$ Hz) erscheint bei 8.3 bzw. 8.31 ppm je ein Dublett. Durch die gleiche allylische Kopplung im Haupt- und Nebenisomeren kann

eine Konfigurationsänderung an C-3 in den beiden Isomeren ausgeschlossen werden. Die Signale von $H_B$ und $H_{B*}$ zeigen komplexere Aufspaltung. Durch Vicinalkopplung mit den Protonen der benachbarten Methylengruppe ($^3J \sim 6$ Hz) ergeben sich zunächst Tripletts, die jedoch zusätzlich durch allylische Kopplung mit $H_A$ bzw. $H_{A*}$ ($^4J \approx 1{,}5$ Hz) aufgespalten werden.




Da $H_B$ und $H_{B*}$ nur geringe Verschiebungsdifferenzen zeigen, fallen die inneren Dubletts zu einem Triplett zusammen. Es kommt zu folgender Aufspaltung:



Um zu beweisen, daß die Verdopplung der Signale nicht auf Zersetzungsprodukte zurückzuführen ist, wurden Temperaturmessungen durchgeführt (Abb.36). Wenn die Verdopplung der Absorptionen nicht auf der Entstehung von Zersetzungsprodukten, sondern auf der Ausbildung von Rotationsisomeren beruht, dürften die vorhandenen Nebensignale bei einer Temperaturerhöhung nicht anwachsen. Gleichzeitig soll ermittelt werden, ob das Verhältnis der Atropisomeren durch Temperaturerhöhung

beeinflußbar ist oder konstant bleibt. Das für die Methylengruppe charakteristische Triplett, das aus einem Dublett von Dubletts hervorgeht, läßt sich durch Geminalkopplung zwischen den Protonen $H_D$ und $H_{D'}$ ($H_{D*}$ und $H_{D'*}$) die durch den Feldeffekt mit der o-Nitrogruppe inäquivalent werden (vgl. S. 66) und eine Vicinalkopplung von $H_D$ mit $H_B$ bzw. $H_{D'}$ mit $H_B$ ($H_{D*}$ mit $H_{B*}$ bzw. $H_{D'*}$ mit $H_{B*}$) erklären. Der Betrag der vicinalen Kopplungskonstanten $^3J_{H-B,H-D} \cong {}^3J_{H-B,H-D'}$ ($^3J_{H-B*,H-D*} \cong {}^3J_{H-B*,H-D'*}$) sind abhängig vom Diederwinkel (vgl. S. 66, Auswertung entsprechend).

Tab.16: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Tetryl (5). Die Protonen des Nebenisomeren sind mit *) gekennzeichnet

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| $CH_3$ aus ethanol.KOH | 1.09 | t | |
| $H_E$ | 2.11 | s | |
| $H_{E*}$ | 2.12 | s | |
| $H_D$,$H_{D'}$ | 2.59 | Multiplizität nicht auswertbar wegen Überlagerung der Resonanzen | |
| $H_{D*}$,$H_{D'*}$ | 2.6 | dd(t) | |
| $CH_2$ aus ethanol.KOH | 3.2 | q | |
| $H_C$ | 3.35 | s | |
| $H_{C*}$ | 3.47 | s | |
| $H_B$ | 5.11 | td | $^3J_{H-B,H-D}$ = $^3J_{H-B,H-D'}$ = 6 Hz; $^4J_{H-B,H-A}$ = 1,5 Hz |
| $H_{B*}$ | 5.14 | td | $^3J_{H-B*,H-D*}$ = $^3J_{H-B*,H-D'*}$ = 6 Hz; $^4J_{H-B*,H-A*}$ = 1,5 Hz |
| $H_A$ | 8.3 | d | $^4J_{H-A,H-B}$ = 1,5 Hz |
| $H_{A*}$ | 8.31 | d | $^4J_{H-A*,H-B*}$ = 1,5 Hz |

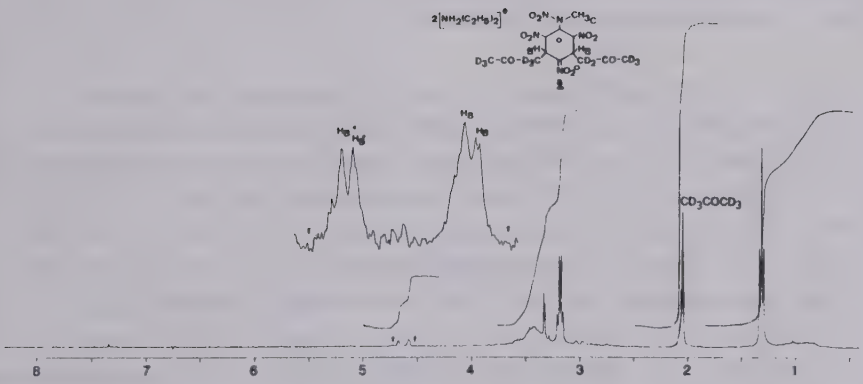



Abb.34: 400 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum des MEISENHEIMER-Propenid-Adduktes von Tetryl (6) in Aceton-$d_6$

Tab.17: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen des MEISENHEIMER-Propenid-Adduktes von Tetryl (6). Die Protonen des Nebenisomeren sind mit *) gekennzeichnet

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| $CH_3$-Gruppe aus Diäthylamin | 1.33 | t | 7,0 Hz mit $CH_2$ aus Diäthylamin |
| $CH_2$-Gruppe aus Diäthylamin | 3.18 | q | 7,0 Hz mit $CH_3$ aus Diäthylamin |
| $H_{C*}$ | 3.26 | s | --- |
| $H_C$ | 3.32 | s | --- |
| $H_B, H_{B'}$ | 4.56/4.58 | m/m | --- |
| $H_{B*}, H_{B'*}$ | 4.66/4.68 | m/m | --- |

Aus dem $^1$H-NMR-Spektrum des Propenid-Adduktes von Tetryl (Abb.34) ergibt sich wie aus Abbildung 33 eine Verdopplung aller Signale. Auch Verbindung 6 liegt wegen der asymmetrischen Substitution an C-1 als Rotationsisomeres vor (vgl. S. 78). Durch die Einwirkung des Substituenten an C-1 auf das Molekül werden die beiden $H_B$ im Molekül inäquivalent und treten mit einem Unterschied von 0.02 ppm in Resonanz. Entsprechend unterschiedliche Absorptionen (Inäquivalenz) erhält man für die Protonen $H_{B*}$ und $H_{B'*}$ des Nebenisomeren. Bei Raumtemperatur beträgt das Verhältnis von Haupt- zu Nebenisomeren $H_B : H_{B*}$ bzw. $H_{B'} : H_{B'*}$ oder $H_C : H_{C*} = 54 : 46 \pm 10\%$. Da sich die Atropisomeren des Propenid-MEISENHEIMER-Salzes 6 nur im 400 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum getrennt darstellen lassen, ist die Durchführung einer Temperaturmessung dieser Verbindung am 80 MHz-Gerät, um das Verhältnis der Konformationsisomeren zu beeinflussen, wenig sinnvoll. Nach[19-21] wird außerdem eine hohe Energiebarriere erwartet, die im NMR nicht leicht zu überwinden ist. Vergleicht man die $^1$H-NMR-Spektren der MEISENHEIMER-Verbindungen der Substanzen 1c, 1f und 1g mit den

MEISENHEIMER-Salzen 5 und 6, so lassen sich die für die entsprechenden Farbsalze charakteristischen Absorptionen des Cyclohexadienat-Adduktes (~ 5 und ~ 8 ppm) und des Propenid-Adduktes ( ~ 4.8 ppm) nach dem Umsetzen einer Lösung der Substanzen 1c, 1f bzw. 1g in Aceton mit ethanolischer Kalilauge erkennen; gleichzeitig liegen jedoch nicht umgesetzte Ausgangssubstanz und unter dem Einfluß der Lauge entstandene Spaltprodukte vor. Die MEISENHEIMER-Signale der Verbindungen 1c, 1f und 1g sind ebenfalls verdoppelt. Die MEISENHEIMER-Salze dieser Spaltprodukte müssen infolgedessen als Atropisomere vorliegen.

4.2.2.2 $^1$H-NMR-Hochtemperaturmessung des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Tetryl

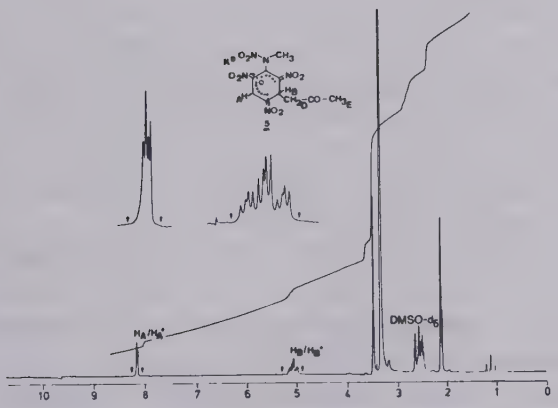



Abb.35: 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der MEISENHEIMER-Verbindung 5 in DMSO-$d_6$ bei 303 K

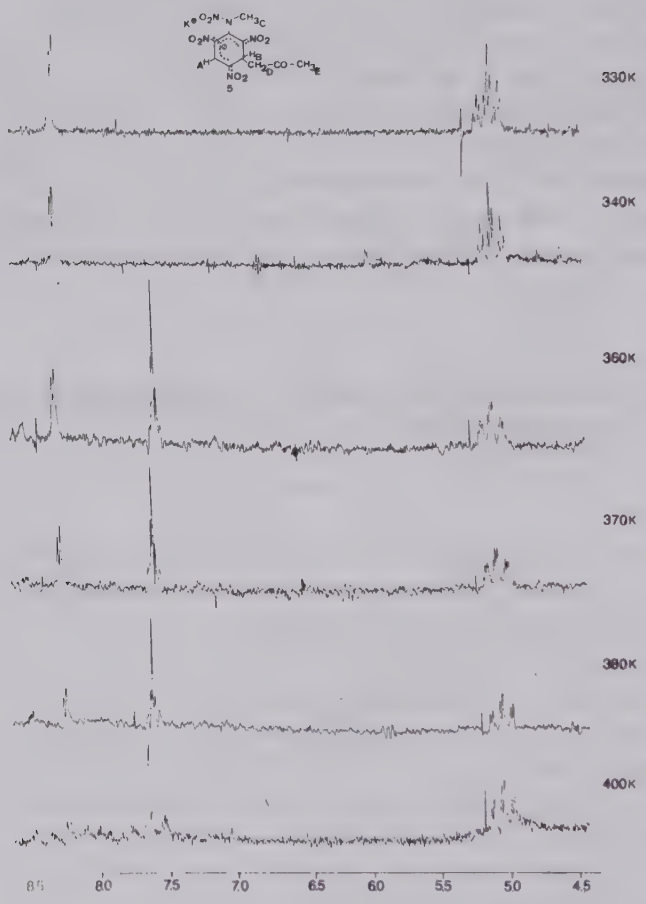



Abb.36: 80 MHz-$^1$H-NMR-Hochtemperaturspektren der MEISENHEIMER-Cylcohexadienat-Verbindung von Tetryl in DMSO-$d_6$, Aromatenbereich gespreizt; Temperatur von oben nach unten zunehmend

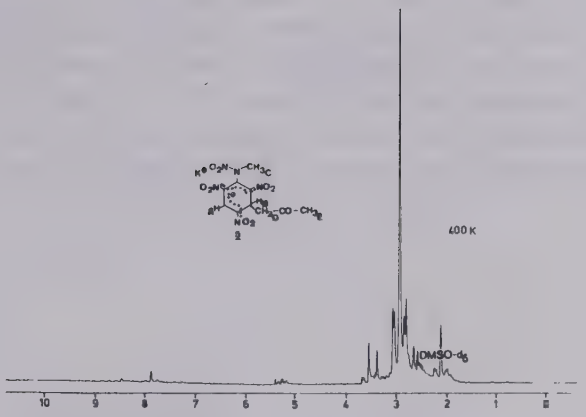



Abb.37: 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der MEISENHEIMER-Verbindung 5 in DMSO-$d_6$ bei 400 K

Bei 360 K tritt im Aromatenbereich (bei 7.59 ppm) ein zusätzliches Signal, das für die Zersetzung der Verbindung 5 spricht, auf. Bei Temperaturerhöhung nimmt das Signal des entstandenen Zersetzungsproduktes zu, während die dem MEISENHEIMER-Salz 5 zugehörigen abnehmen. Bei 400 K (Abb.37) hat sich die Verbindung 5 vollständig zersetzt (die für MEISENHEIMER-Salze charakteristischen Signale fehlen fast völlig)(Abb.37). Das Ziel der Hochtemperaturmessung, die Rotationsisomeren durch Energiezufuhr, Temperaturerhöhung, ineinander überzuführen, gelang nicht, da sich die Verbindung vorher zersetzte.

4.2.2.3 $^{13}C$-NMR-Untersuchungen

Aus den elektronenspektroskopischen Untersuchungen (vgl.S.56 ff) ergibt sich für die Substanzen 1c, 1f, 1g, 2i und 2l ähnliches Verhalten gegenüber Basen wie für Tetryl. Deshalb sollen zunächst die MEISENHEIMER-Salze 5 und 6 von Tetryl durch Kernresonanz dargestellt werden, bevor man die MEISENHEIMER-Addukte der Spaltprodukte NMR-spektroskopisch untersucht.

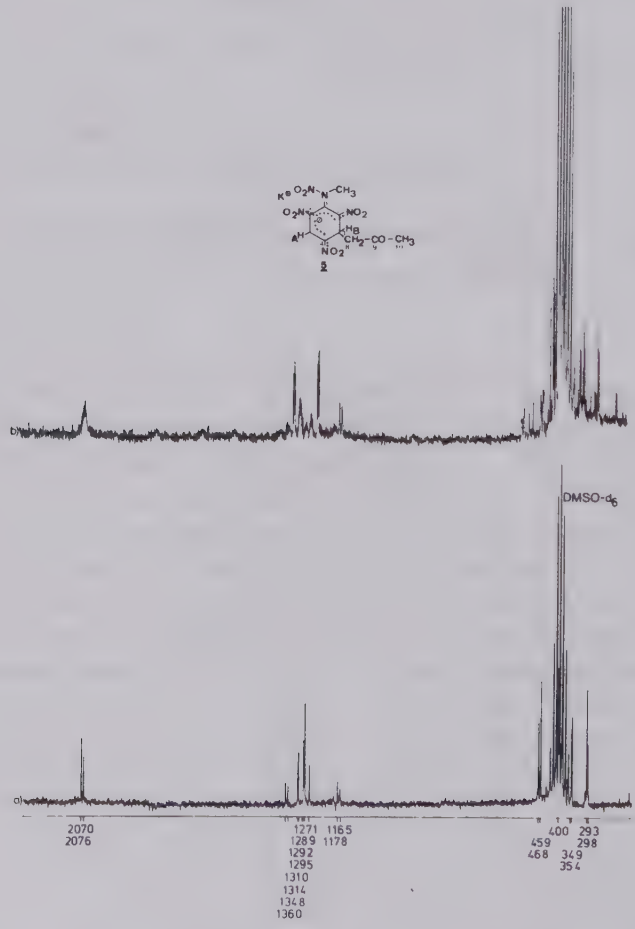



Abb.38a,b: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Tetryl (5) in DMSO-$d_6$
a) breitbandentkoppelt
b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

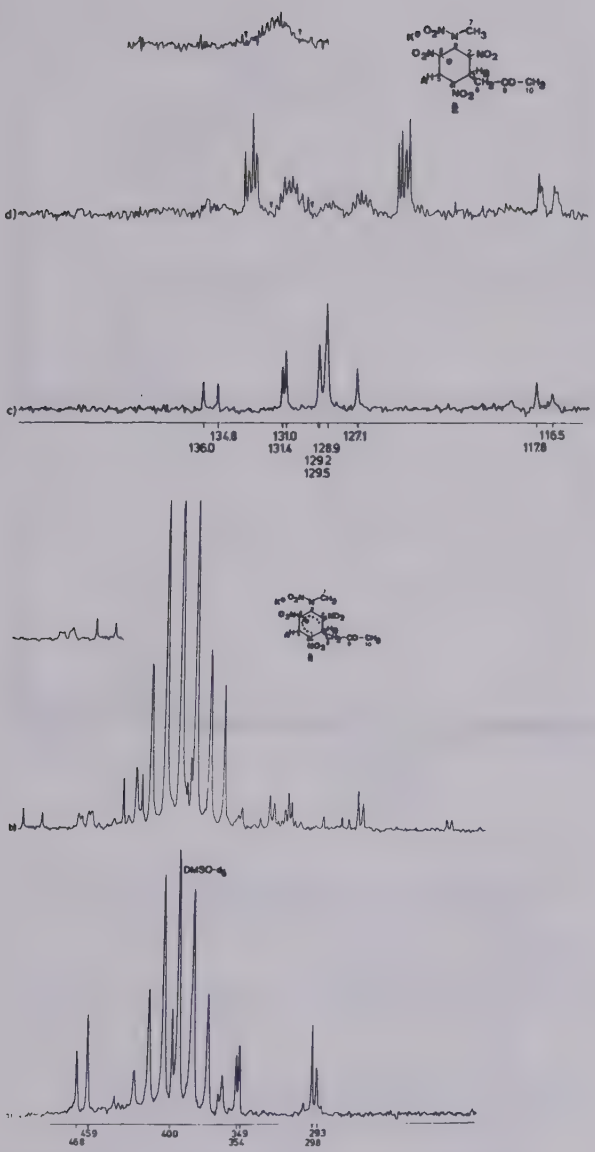



Abb.39a-d: a) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.38a)
b) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.38b)
c) gespreizter Aromatenbereich von Abb.38a)
d) gespreizter Aromatenbereich von Abb.38b)

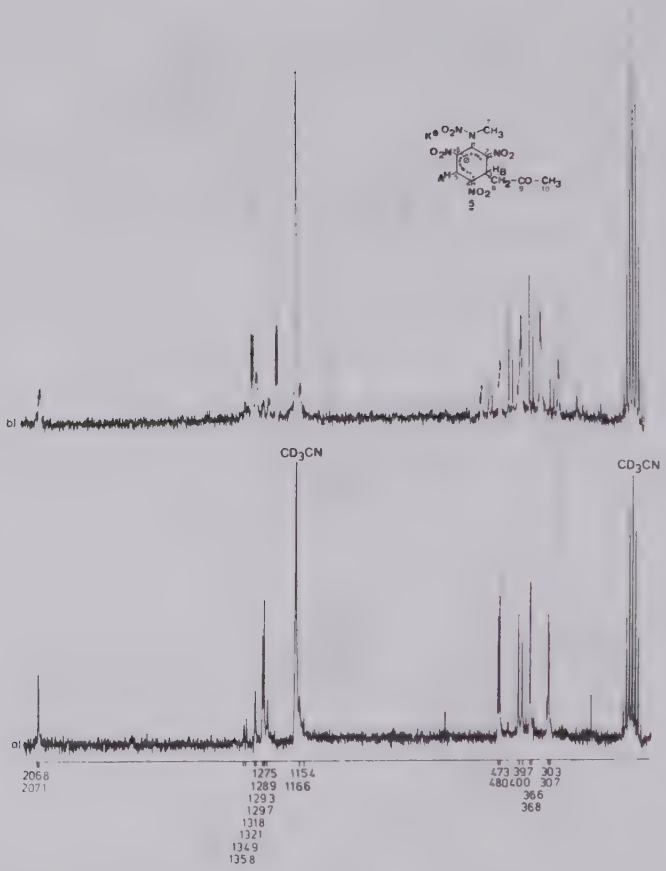



Abb.40a,b: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Tetryl (5) in $CD_3CN$

a) breitbandentkoppelt

b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

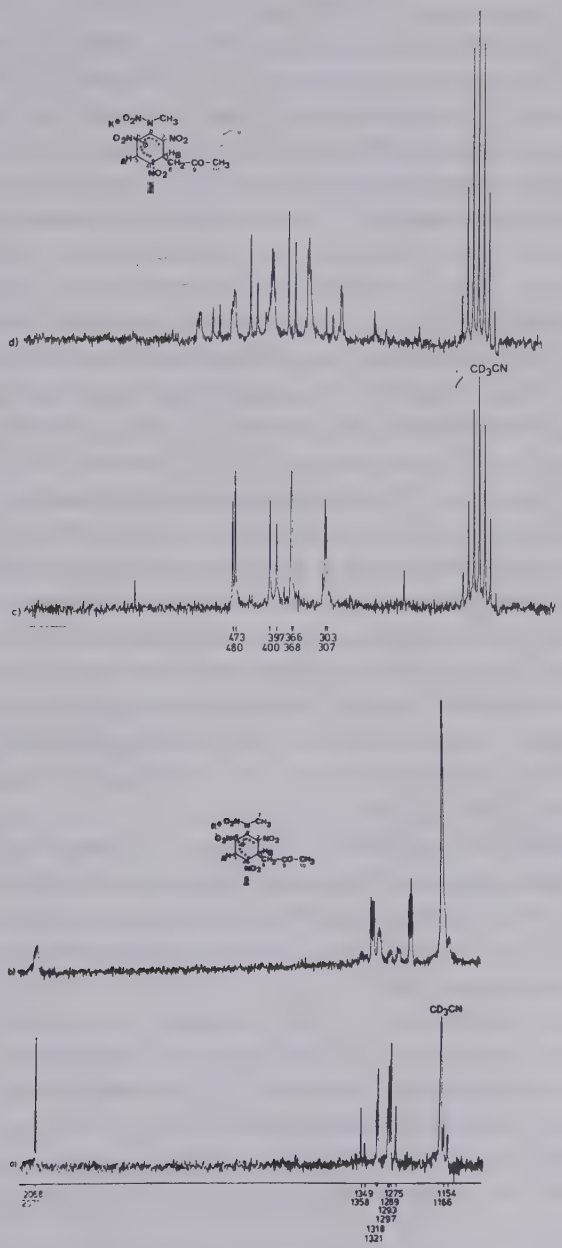



Abb.41a-d: a) gespreizter Aromatenbereich von Abb.40a)
b) gespreizter Aromatenbereich von Abb.40b)
c) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.40a)
d) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.40b)

Bei der Aufnahme des $^{13}C$-NMR-Spektrums ergibt sich eine Verdopplung sämtlicher Signale im Aromaten- und Aliphatenbereich. Der $sp^3$-hybridisierte Kohlenstoff der MEISENHEIMER-Verbindung tritt in DMSO-$d_6$ bei ungefähr 35 ppm (Abb.38) in Resonanz; das für das MEISENHEIMER-Salz § charakteristische Signal liegt im gekoppelten Spektrum teilweise unter dem Lösungsmittelseptett von DMSO-$d_6$. Deshalb verwendet man besser Acetonitril-$d_3$ als Lösungsmittel. Die Intensitäten der jeweils zueinander gehörenden Isomerensignale können dem breitbandentkoppelten Spektrum ohne Kern-Overhauser-Effekt entnommen werden und zeigen, wie schon im $^1H$-NMR-Spektrum bestimmt, ein Verhältnis von 59 : 41 ± 10%, unabhängig von der Herstellungsart und dem verwendeten Lösungsmittel. Die Zuordnung der Signale in Tabelle 18 erfolgte mit Hilfe der Multiplizitäten und Kopplungskonstanten im gekoppelten Spektrum und der Intensitäten der Signale im breitbandentkoppelten Spektrum. Der für die MEISENHEIMER-Verbindung § charakteristische Kohlenstoff C-3 tritt in Acetonitril-$d_3$ bei 36.6 ppm und das entsprechende Signal des Nebenisomeren, um 0.2 ppm tieffeldverschoben, bei 36.8 ppm als Dublett von Fernquartetts in Resonanz. Die Kopplungskonstante für die Fernkopplung zwischen dem $sp^3$-hybridisierten Kohlenstoff C-3 und den Wasserstoffatomen der Methylengruppe im Acetonylrest bzw. mit $H_A$ beträgt in beiden Isomeren ~4,5 Hz.

C-10 erscheint im Hauptprodukt um ca. 0.4 ppm (bei 30.7 ppm) tieffeldverschoben gegenüber dem Nebenprodukt als Quartett mit einer für die aliphatische Methylgruppe durch die starke Elektronegativität der benachbarten Carbonylgruppe vergrößerten Kopplungskonstanten von 130 Hz. C-7* bzw. C-7, die durch den Einfluß der benachbarten $-\overset{|}{N}-NO_2$-Gruppe stark entschirmt werden, treten bei relativ tiefem Feld als Quartett mit einer durch die Nachbarschaft von stark elektronegativen Nachbarn bedingten großen Kopplungskonstanten von 148 Hz bei etwa 40.9 ppm bzw. C-7* um 1.2 ppm hochfeldverschoben, bei 39.7 ppm, in Resonanz. Der Methylenkohlenstoff C-8 des Hauptproduktes

absorbiert bei 47.3 ppm, während der entsprechende Kohlenstoff des Nebenproduktes bei 48.0 ppm in Resonanz tritt. Im Aromatenbereich erkennt man für die fünf noch nicht zugeordneten aromatischen Kohlenstoffe insgesamt zehn Signale. Das Singulett von Multipletts des Carbonylkohlenstoffes C-9 erscheint bei 207.1 ppm und das entsprechende Signal C-9* des Nebenisomeren bei ungefähr um 0.3 ppm höherem Feld (206.8 ppm).
C-1 absorbiert bei 134.9 ppm und C-1* des Nebenisomeren bei etwa um 1 ppm tieferem Feld als C-1. Die Signale von C-6 bzw. C-6* des Nebenisomeren absorbieren bei 132.1 bzw. 131.8 ppm. Das Dublett von Ferndubletts bei 128.9 ppm ($J_{C-5,H-5}$ = 170 Hz, $^3J_{C-5,H-3}$ = 5,0 Hz) und 129.3 ppm ($J_{C-5*,H-5*}$ = 170 Hz, $^3J_{C-5*,H-3*}$ = 5,0 Hz) paßt zu C-5 bzw. zum Nebenisomeren C-5*. Die Signale für C-4* bzw. C-4 erscheinen bei 115.4 bzw. 116.6 ppm. Durch die starke elektronenziehende Wirkung des Substituenten an C-1 erfährt C-2 bzw. C-2* gegenüber dem Kohlenstoff C-2 in Verbindung 4 eine starke Tieffeldverschiebung; C-2 gehört zum Signal bei 127.5 und C-2* des Nebenisomeren zu dem um etwa 2 ppm tieffeldverschobenen Signal bei 129.7 ppm.
Die Verdopplung aller Absorptionen im $^1$H- und $^{13}$C-NMR-Spektrum der MEISENHEIMER-Verbindung von Tetryl 5 ist auf das Vorliegen von Rotationsisomeren zurückzuführen. Die Atropisomerie entsteht im MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Addukt von Tetryl (5) durch die Rotationsbehinderung des Substituenten am Kohlenstoff C-1 (vgl. S.78,82).

Tab.18: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes 5. Die ppm-Werte des Nebenisomeren sind mit *) gekennzeichnet

| Kohlenstoff | ppm-Werte in Acetonitril-$d_3$ | DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|
| C-9 | 207.1 + | 207.6 | $S_m$ | --- |
| C-9* | 206.8* + | 207.0* | $S_m$ | --- |
| C-1* | 135.8* + | 136.0* | $S_m$ | --- |
| C-1 | 134.9 + | 134.8 | $S_m$ | --- |
| C-6 | 132.1 + | 131.4 | $S_m$ | --- |
| C-6* | 131.8* + | 131.0* | $S_m$ | --- |
| C-5* | 129.3* + | 129.5* | $D_d$ | $^{J}C\text{-}5^*,H\text{-}5^* = 170$ Hz<br>$^{3}J_{C\text{-}5^*,H\text{-}3^*} \cong 5$ Hz |
| C-5 | 128.9 | 128.9 | $D_d$ | $^{J}C\text{-}5,H\text{-}5 = 170$ Hz<br>$^{3}J_{C\text{-}5,H\text{-}3} \cong 5$ Hz |
| C-2 | 127.5 + | 127.1 | $S_m$ | --- |
| C-2* | 129.7* + | 129.2* | $S_m$ | --- |
| C-4 | 116.6 + | 117.8 | $S_m$ | --- |
| C-4* | 115.4* + | 116.5* | $S_m$ | --- |
| C-8* | 48.0* | 46.8* | $T_d$ | $^{J}C\text{-}8^*,H_2\text{-}8^* = 130$ Hz<br>$^{2}J_{C\text{-}8^*,H\text{-}3^*} \cong 4{,}5$ Hz |
| C-8 | 47.3 | 45.9 | $T_d$ | $^{J}C\text{-}8,H_2\text{-}8 = 130$ Hz<br>$^{2}J_{C\text{-}8,H\text{-}3} \cong 4{,}5$ Hz |
| C-7 | 40.9 | 40.0 (verd.) | Q | $^{J}C\text{-}7,H_3\text{-}7 = 148$ Hz |
| C-7* | 39.7* | | Q | $^{J}C\text{-}7^*,H_3\text{-}7^* = 148$ Hz |
| C-3 | 36.6 | 34.9 | $D_{dt(q)}$ | $^{J}C\text{-}3,H\text{-}3 = 138$ Hz<br>$^{3}J_{C\text{-}3,H\text{-}5} \cong 5$ Hz<br>$^{2}J_{C\text{-}3,H_2\text{-}8} \cong 4{,}5$ Hz |
| C-3* | 36.8* | 35.4* | $D_{dt(q)}$ | $^{J}C\text{-}3^*,H\text{-}3^* = 138$ Hz<br>$^{3}J_{C\text{-}3^*,H\text{-}5^*} \cong 5$ Hz<br>$^{2}J_{C\text{-}3^*,H_2\text{-}8^*} \cong 4{,}5$ Hz |
| C-10 | 30.7 | 29.8 | Q | $^{J}C\text{-}10,H_3\text{-}10 = 130$ Hz |
| C-10* | 30.3* | 29.3* | Q | $^{J}C\text{-}10^*,H_3\text{-}10^* = 130$ Hz |

C-2 und C-6 bzw. C-2* und C-6* bleiben austauschbar.

Bei den mit +) markierten Kohlenstoffen handelt es sich um quartäre Kohlenstoffatome.

## 4.2.3 MEISENHEIMER-Verbindung von Pikrinsäure

### 4.2.3.1 $^1$H-NMR-Untersuchung

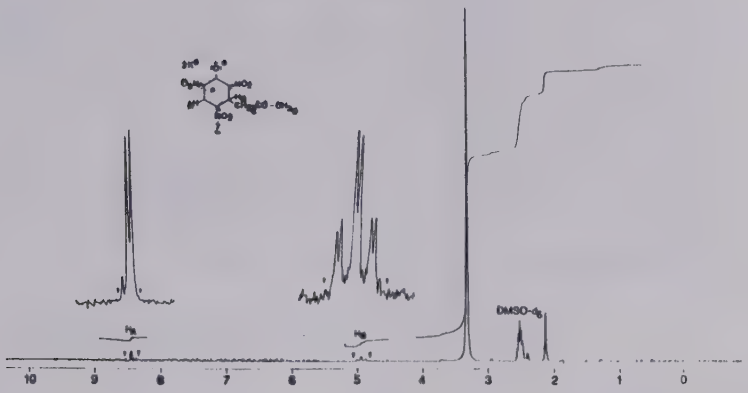



Abb.42: 90 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der MEISENHEIMER-Verbindung von Pikrinsäure 7 in DMSO-$d_6$

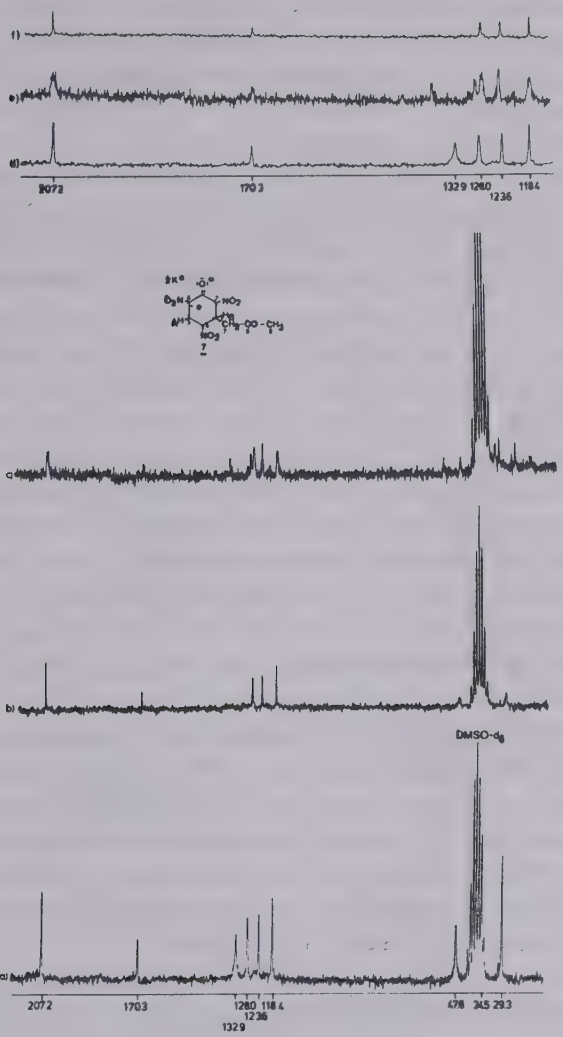
Tab.19: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Pikrinsäure (7)[40,41]

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| drei $H_D$ ($CH_3$-) | 2.10 | s | --- |
| zwei $H_C$ ($CH_2$-) | 2.40 | d | $^3J_{H\text{-}C,H\text{-}B}$ = 6 Hz* |
| $H_B$ | 5.00 | td | $^3J_{H\text{-}B,H_2\text{-}C}$ = 6 Hz* |
| | | | $^4J_{H\text{-}B,H\text{-}A}$ = 1,5 Hz |
| $H_A$ | 8.50 | d | $^4J_{H\text{-}A,H\text{-}B}$ = 1,5 Hz |

*) Die Auswertung der vicinalen Kopplungskonstanten erfolgt wie auf S.66 und 80 nach der Karplus Conroy Kurve.

Pikrinsäure entsteht bei der Nitrierung von Bamipin. Die MEISENHEIMER-Verbindung der Pikrinsäure $\underline{7}$ ist ein orangerotes Farbsalz. Im $^1$H-NMR-Spektrum des MEISENHEIMER-Salzes der Pikrinsäure $\underline{7}$ (Abb.42) sind die Aufspaltungen des Tripletts ($^3J \sim 6$ Hz) von Dubletts ($^4J \sim 1{,}5$ Hz) bei ungefähr 5 ppm und des Dubletts ($^4J \sim 1{,}5$ Hz) bei 8.5 ppm, wie selektive Entkopplungsexperimente ergeben, auf die allylische Kopplung der Protonen $H_B$ und $H_A$ miteinander zurückzuführen. Da das Protonensignal der Methylgruppe des Acetonylrestes, wie erwartet als Singulett und das der Methylengruppe des Acetonylrestes durch die Kopplung mit $H_B$ als Dublett in Resonanz tritt, kann man aus dem $^1$H-NMR-Spektrum schließen, daß dieses Farbsalz nicht als Rotationsisomerenpaar vorliegt (vgl. Tetryl, S.78,82, Atropisomerie durch Behinderung der Rotation um die C-1-Nitraminachse).

## .2.3.2 $^{13}$C-NMR-Untersuchungen




bb.43a-e: $^{13}$C- {$^{1}$H}-NMR-Spektren des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Pikrinsäure (7) in DMSO-$d_6$
a) breitbandentkoppelt
b) breitbandentkoppelt mit geringer Entkopplersenderleistung
c) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum
d) gespreizter Aromatenbereich von a)
e) gespreizter Aromatenbereich von c)
f) gespreizter Aromatenbereich von b)

Die in Tabelle 20 mit * markierten Kohlenstoffe sind, wie aus dem breitbandentkoppelten Spektrum mit kleiner Senderleistung (Abb.43b) zu entnehmen ist, den quartären Kohlenstoffen zuzuordnen (118.4, 123.6, 128.0, 170.3 und 207.2 ppm). Das Signal bei 132.9 ppm zeigt die Aufspaltung in ein Dublett von Ferndubletts. Die Kopplungskonstante von 170 Hz charakterisiert die C-H Kopplung an C-5. Die m-Kopplung von C-5 mit H-3 hat eine Kopplungskonstante von 7,5 Hz. Im Aliphatenbereich erkennt man, daß der Kohlenstoff der Methylgruppe des Acetonylrestes bei 29.3 ppm in Resonanz tritt. Die Aufspaltung erfolgt in ein Quartett mit der für Aliphaten mit benachbarter Carbonylgruppe charakteristischen Kopplungskonstanten von 130 Hz. Die Methylengruppe des Acetonylrestes absorbiert bei 47.6 ppm als ein Triplett von Ferndubletts. Der Betrag der C-H Kopplung ist 133 Hz und für die vicinale Kopplung zwischen C-7 und H-3 6 Hz. Das Signal, das die MEISENHEIMER-Verbindungen im $^{13}$C-NMR-Spektrum charakterisiert, liegt unter dem Lösungsmitttelseptett von DMSO-$d_6$. Im gekoppelten Spektrum kann man nur einen Teil des Dubletts von Ferntripletts, das den $sp^3$-hybridisierten Kohlenstoff (C-3) kennzeichnet, erkennen. Da man keine doppelte Anzahl von Signalen im $^{13}$C-NMR-Spektrum (Abb.43) erhält, kann man schließen, daß im Molekül der MEISENHEIMER-Verbindung von Pikrinsäure wegen der Symmetrie an C-1 keine Rotationsbehinderung des Substituenten entsteht. Weil bei der Messung des alternierend gepulsten Doppelresonanzspektrums in DMSO-$d_6$ die Auflösung und die Intensität der Signale schlecht ist (Abb.43c), wurde versucht, das Spektrum in anderen günstigeren Lösungsmitteln aufzunehmen. In DMSO-$d_6$ ließ sich die Verbindung $\underline{7}$ nur in geringer Konzentration vermessen, da sich das Salz in höher konzentrierten DMSO-Lösungen schneller zersetzte.
Aceton-$d_6$ und Acetonitril-$d_3$ konnte man ausschließen, da sich die Verbindung nur in geringem Maß darin löst. Außerdem nutzte man die Löslichkeit des Salzes in Wasser aus und erkennt dabei zwar im Aliphatenbereich die drei erwarteten Signale etwa gleicher Intensität, welche die Kohlenstoffe C-7, C-9 und C-3 charakterisieren, jedoch treten im Aromatenbereich zusätzliche

Signale auf, die auf entstandene Zersetzungsprodukte, wie z.B. Pikrinsäure, hinweisen. Ein Versuch zeigt, daß schon nach etwa 15 Minuten im Protonenspektrum Veränderungen vorliegen, die auf Zersetzungsprodukte hinweisen, wenn man $D_2O$ als Lösungsmittel verwendet. Der Versuch, die wäßrige Meßlösung durch Lauge zu stabilisieren, ist erfolglos.

Tab.20: $^{13}$C-Resonanzen des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes 7

| Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-8 | 207.2$^+$ | $S_m$ | - |
| C-1 | 170.3$^+$ | $S_m$ | - |
| C-5 | 132.9 | $D_d$ | $^1J_{C-5,H-5}$ = 170 Hz<br>$^3J_{C-5,H-3}$ = 7,5 Hz |
| C-2 | 128.0$^+$ | $S_m$ | - |
| C-6 | 123.6$^+$ | $S_m$ | - |
| C-4 | 118.4$^+$ | $S_m$ | - |
| C-7 | 47.6 | $T_d$ | $^1J_{C-7,H_2-7}$ = 133 Hz<br>$^2J_{C-7,H-3}$ = 6,0 Hz |
| C-3 | 34.5 Signal nur im gekoppelten Spektrum erkennbar | Dublett von Ferntripletts | $^1J_{C-3,H-3}$ = 145 Hz<br>$^2J_{C-3,H_2-7}$ = 6,0 Hz |
| C-9 | 29.3 | Q | $^1J_{C-9,H_3-9}$ = 130 Hz |

C-2 und C-6 bleiben austauschbar.
Bei den mit $^+$) markierten Kohlenstoffen handelt es sich um quartäre Kohlenstoffatome.

## 4.2.4 MEISENHEIMER-Verbindung von Trinitrobenzol

### 4.2.4.1 $^1$H-NMR-Untersuchung

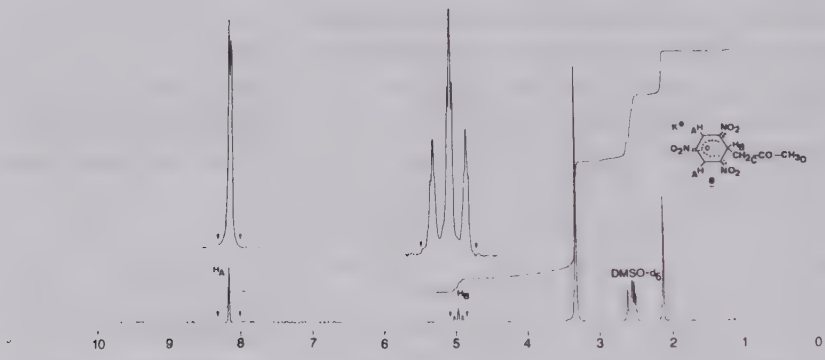



Abb.44: 90 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der MEISENHEIMER-Verbindung von Trinitrobenzol (8) in DMSO-$d_6$

Tab.21: $^1$H-Resonanzen des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Trinitrobenzol (8)

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| drei $H_D$ | 2.08 | s | --- |
| zwei $H_C$ | 2.56 | d | $^3J_{H\text{-}C,H\text{-}B}$ = 6,0 Hz* |
| ein $H_B$ | 4.9 | tt | $^3J_{H\text{-}B,H_2\text{-}C}$ = 6,0 Hz* |
| | | | $^4J_{H\text{-}B,H_2\text{-}A}$ = 1,0 Hz |
| zwei $H_A$ | 8.2 | d | $^4J_{H\text{-}A,H\text{-}B}$ = 1,0 Hz |

*) Die Auswertung der vicinalen Kopplungskonstanten erfolgt wie auf S.66 und 80 nach der Karplus Conroy Kurve.

Im $^1$H-NMR-Spektrum der MEISENHEIMER-Verbindung von Trinitrobenzol (8) erkennt man eine Anspaltung der Signale für $H_A$ (8.2 ppm) und $H_B$ (4.9 ppm), die auf die allylische Kopplung von $H_A$ mit $H_B$ bzw. $H_B$ mit zwei $H_A$ zurückzuführen ist.

## 4.3.4.2 $^{13}$C-NMR-Untersuchungen

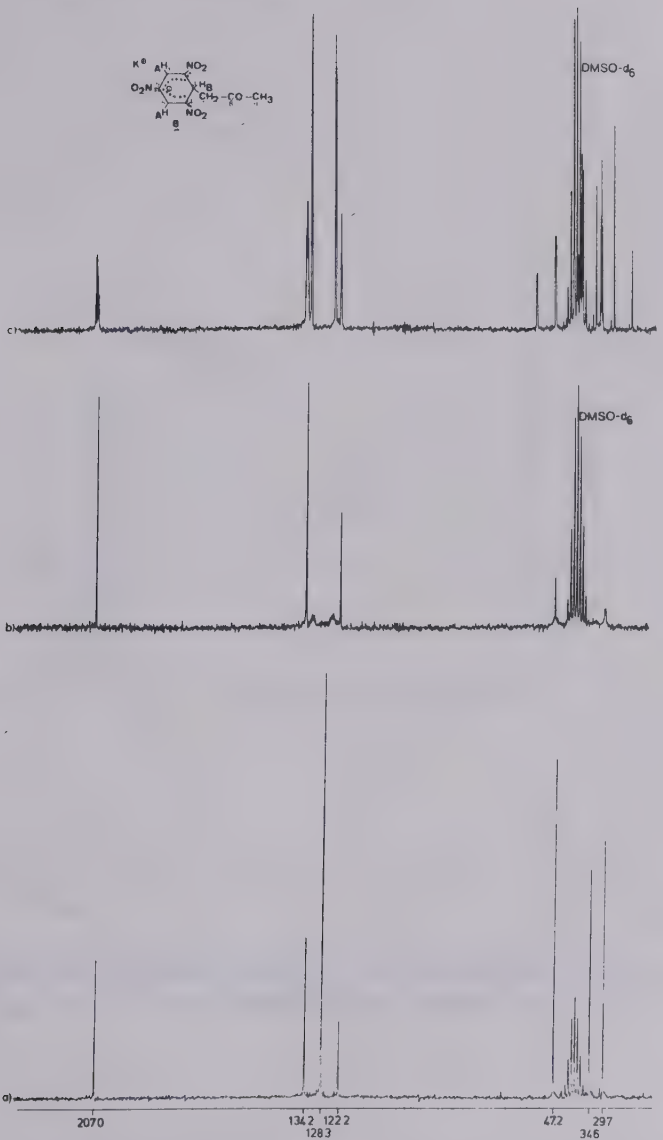



Abb.45a-c: $^{13}$C-{$^{1}$H}-NMR-Spektren des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes von Trinitrobenzol (8) in DMSO-$d_6$
a) breitbandentkoppelt
b) breitbandentkoppelt mit geringer Entkopplersenderleistung
c) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

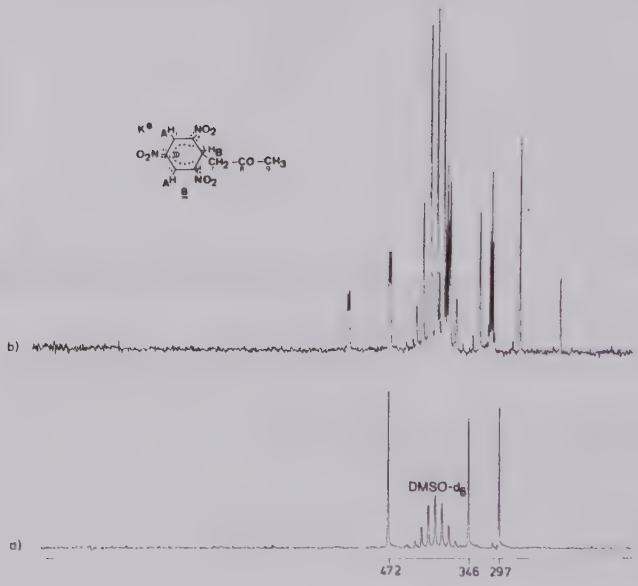



Abb.46a,b: a) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.45a)
b) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.45c)

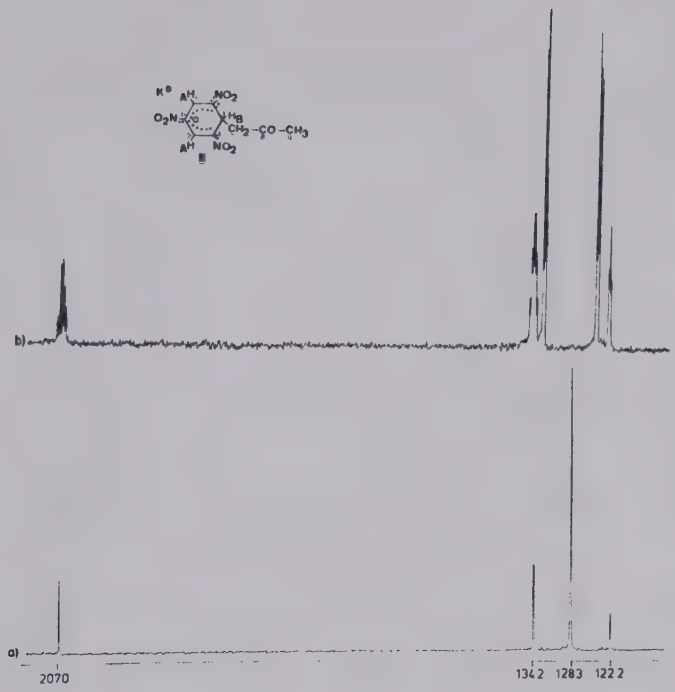



Abb.47a,b: a) gespreizter Aromatenbereich von Abb.45a)
b) gespreizter Aromatenbereich von Abb.45c)

Aus dem breitbandentkoppelten $^{13}$C-NMR-Spektrum ergeben sich für den Aromatenbereich vier und für den Aliphatenbereich drei Signale. Wie in den anderen MEISENHEIMER-Verbindungen kann das Signal bei 29.7 ppm, das in ein Quartett mit der C-H Kopplungskonstanten von etwa 129 Hz aufspaltet, der Methylgruppe des Acetonylrestes und das Triplett bei 47.2 ppm mit der Kopplungskonstanten 130 Hz dem Kohlenstoff C-7 zugeordnet werden. Das für die MEISENHEIMER-Salze im $^{13}$C-NMR-Spektrum für C-3 charakteristische Dublett von Fernquintetts mit der C-H Kopplungskonstanten von 145 Hz absorbiert bei 34.6 ppm. Durch die Aufnahme eines breitbandentkoppelten Spektrums bei kleiner Senderleistung (Abb.45b) kann man die drei quartären Kohlenstoffe im Molekül bei 207.0, 134.2 und 122.2 ppm ermitteln, von denen der Kohlenstoff C-8 der Carbonylgruppe des Acetonylrestes die stärkste Tieffeldverschiebung (207.0 ppm) erfährt. Aufgrund der Intensität und der Aufspaltung kann man das Ferntriplett bei 122.2 ppm C-6 zuordnen, das mit zwei benachbarten Protonen koppelt. In dem symmetrisch gebauten MEISENHEIMER-Salz von Trinitrobenzol (8) fallen die Signale der beiden quartären Kohlenstoffe C-2 und C-4 bei 134.2 ppm zusammen. Die Intensität dieses Signals ist daher etwa doppelt so groß wie die des Signals für C-6. Außerdem läßt die komplexe Aufspaltung zu einem Quintett bei 134.2 ppm auf die Zuordnung der Kohlenstoffe C-2 und C-4 schließen; denn C-2 und C-4 koppeln mit den benachbarten Protonen $H_A$, $H_B$ und außerdem mit den Protonen der Methylengruppe des Acetonylrestes. Die größte Intensität im $^{13}$C-NMR-Spektrum weist das den Kohlenstoffen C-1 und C-5 zugehörige Dublett von Ferntripletts ($J_{C-1,H-1} = J_{C-5,H-5} = 168$ Hz; $^3J_{C-5,H-1} = {}^3J_{C-1,H-5} \approx {}^3J_{C-5,H-3} = {}^3J_{C-1,H-3} = 4{,}5$ Hz) bei 128.3 ppm auf.

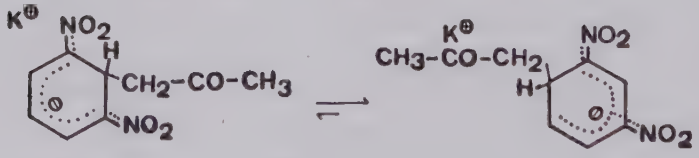
Tab.22: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen des MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Adduktes 8

| Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-8 | 207.0$^+$ | $S_{sext}$ | $^2J_{C-8,H_2-7} = {}^2J_{C-8,H_3-9}$ = 5,9 Hz |
| C-2,C-4 | 134.2$^+$ (Int.) | $S_{quin}$ | $^2J_{C-2,H-1} = {}^2J_{C-4,H-5} = {}^2J_{C-2,H-3} = {}^2J_{C-4,H-3}$ = 4,0 Hz<br>$^3J_{C-2,H_2-7} = {}^3J_{C-4,H_2-7}$ = 4,0 Hz |
| C-1,C-5 | 128.3 | $D_t$ | $J_{C-1,H-1} = J_{C-5,H-5}$ = 168 Hz<br>$^3J_{C-1,H-5} = {}^3J_{C-5,H-1} = {}^3J_{C-5,H-3} = {}^3J_{C-1,H-3}$ = 4,5 Hz |
| C-6 | 122.2$^+$ | $S_t$ | $^2J_{C-6,H-5}$ = 4,0 Hz<br>$= {}^2J_{C-6,H-1}$ = 4,0 Hz |
| C-7 | 47.2 | $T_d$ (überlagert mit DMSO-$d_6$ Septett) | $J_{C-7,H_2-7}$ = 130 Hz<br>$^2J_{C-7,H-3}$ = 4,5 Hz |
| C-3 | 34.6 | $D_{quin}$ | $J_{C-3,H-3}$ = 145 Hz<br>$^3J_{C-3,H-1} = {}^3J_{C-3,H-5}$ = 4,5 Hz<br>$^2J_{C-3,H_2-7}$ |
| C-9 | 29.7 | Q | $J_{C-9,H_3-9}$ = 129 Hz |

Bei den mit $^+$) markierten Kohlenstoffen handelt es sich um quartäre Kohlenstoffatome.

## 4.3 Diskussion der Farbstrukturen

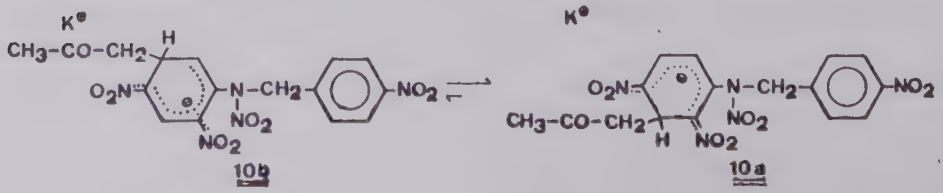
Aus den elektronenspektroskopischen Untersuchungen (Kap.4) geht hervor, daß die Anfärbung der Nitrierungsprodukte von Antazolin bzw. Bamipin weitgehend auf die Ausbildung der MEISENHEIMER-Salze der entstandenen Polynitroaromaten zurückzuführen ist.
Nach POLLIT und SAUNDERS[31] bilden sich aus Dinitroprodukten mit Aceton und ethanolischer Kalilauge violette MEISENHEIMER-Salze mit einem intensiven Maximum bei 560 nm und einem geringen Maximum bei 690 nm aus. Diese Absorptionen entsprechen der Anlagerung des Acetonylcarbanions zwischen den beiden Nitrogruppen (Addukt-Typ I). In Abhängigkeit von der Zeit nimmt das Maximum bei 690 nm zu und das bei 560 nm ab; dies geht mit einer Verschiebung des Gleichgewichts zum stabileren Addukt-Typ II einher.



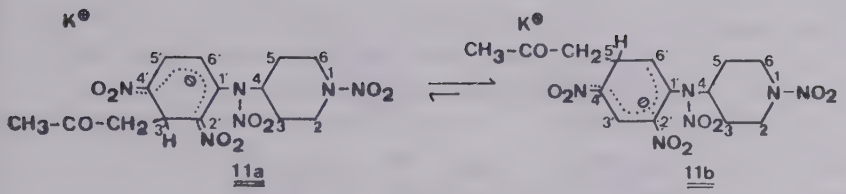

**9a**
Addukt-Typ I
$\lambda_{1\,max}$ 690 nm ↓
$\lambda_{2\,max}$ 560 nm ↑

**9b**
Addukt-Typ II
$\lambda_{1\,max}$ 690 nm ↑
$\lambda_{2\,max}$ 560 nm ↓

Aus den Absorptionen der Elektronenspektren (Abb.26,27) und der Violettfärbung von 2d, 2h, 2j mit Aceton und Laugen kann man schließen, daß aus den Spaltprodukten 2d, 2h und 2j die Farbsalze mit den Strukturen 9a/b, 10a/b bzw. 11a/b entstehen.

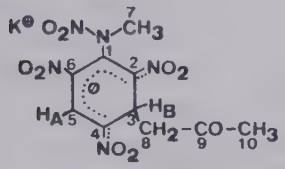



**10b** **10a**



11a 11b

Nach BITTER[16] sind für Trinitroverbindungen zwei MEISENHEIMER-Strukturen möglich: das Cyclohexadienat-Addukt (Maximum: ~450 und 540 nm), wenn Trinitroprodukt und Base im Verhältnis 1 : 1 vorliegen und das Propenid-Addukt (Maximum: ~ 540 nm), wenn sich Trinitroprodukt und Base im Verhältnis 1 : 2 zusammensetzen.

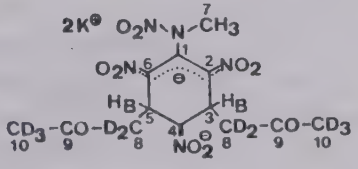


5

Cyclohexadienat-Addukt

$\lambda_{1\,max}$ 450 nm

$\lambda_{2\,max}$ 540 nm

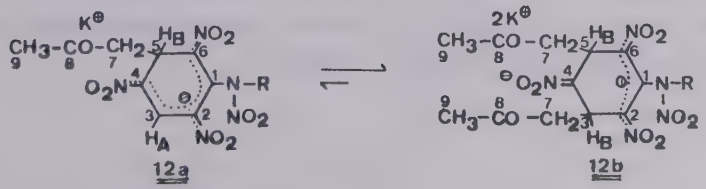


6

Propenid-Addukt

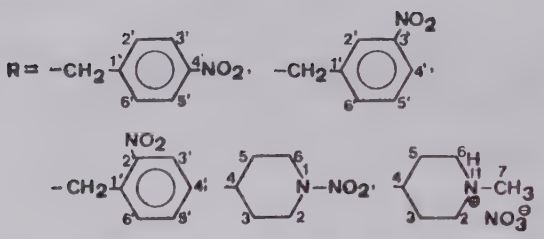
$\lambda_{1\,max}$ 540 nm

Da die Elektronenspektren der Tetranitroanilinderivate aus Antazolin 1c, 1f, 1g (Abb.18-20) und aus Bamipin 2g, 2i, 2l (Abb.20, 24, 25) ähnliches oder fast gleiches Verhalten im Elektronenspektrum wie Tetryl (Abb.21) aufweisen, dürften mit Sicherheit die tetrylanalogen Verbindungen 12a und 12b entstehen.

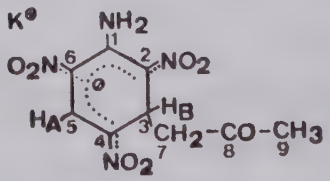


12a 12b

Cyclohexadienat-Salz Propenid-Salz



Wie aus den Elektronenspektren (Abb.16-20) hervorgeht, läßt sich das Verhalten des Gesamtnitrierungsproduktes von Antazolin durch die hohen Extinktionen der MEISENHEIMER-Salze der aus dem Nitrierungsrückstand isolierten Tetrylanaloga 12a/b erklären. Durch das orangefarbene MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Salz von Pikramid (4)



4

läßt sich die Verschiebung der Extinktion des Gesamtnitrierungsproduktes um ~ 20 nm zu kürzeren Wellenlängen gegenüber den Extinktionen der Tetranitroanilinderivate (hypsochromer Effekt) erklären.

Die Farbe des Bamipinrückstandes ist hauptsächlich auf das Entstehen der tetrylanalogen MEISENHEIMER-Verbindungen 12a/b zurückzuführen; die Rotviolettfärbung entsteht durch die Überlagerung mit den violetten Cyclohexadienat-MEISENHEIMER-Verbindungen (9a/b, 10a/b, 11a/b) (Abb.22).

Bei der kernresonanzspektroskopischen Untersuchung der MEISENHEIMER-Salze der Tetrylderivate geht man zunächst von den Untersuchungen an Tetryl aus. Bereits STRAUSS[19], KOVAR[23] und BITTER[16] beschreiben Rotationsisomere für Nitroanilinderivate mit unsymmetrischer N-Substitution. BITTER[16] erkannte im Protonenspektrum der MEISENHEIMER-Salze von Tetryl eine Verdopplung der Signale bei ~5 bzw. ~8 ppm. Durch die Aufnahme des 400 MHz-$^1$H-NMR-Spektrums konnte eine Verdopplung aller Protonensignale nachgewiesen werden; ebenso erkennt man im $^{13}$C-NMR-Spektrum eine Verdopplung aller Kohlenstoffatome. Die Verdopplung aller Signale ist, wie BITTER[16] bereits vermutete, durch das Vorliegen von Atropisomeren zu erklären. Die Rotameren entstehen durch Behinderung der Rotation des voluminösen Substituenten um die C-1'- bzw. C-1-N-Achse. Aus den Intensitäten der Signale ergibt sich für das Cyclohexadienat-Addukt ein Verhältnis von Haupt- und Nebenisomeren wie 59 : 41 ± 10% und für das Propenid-Addukt entsprechend 54 : 46 ± 10%. Über die Vicinalkopplungen $J_{HB,HD}$ erhält man in den Rotameren für Haupt- und Nebenprodukt unterschiedliche Diederwinkel. Analog zu den MEISENHEIMER-Salzen von Tetryl registriert man auch für die MEISENHEIMER-Salze der Tetrylderivate (12a/b) im $^1$H-NMR-Spektrum eine Verdopplung der Signale und somit Rotationsisomere.

## 5 Zusammenfassung

Die VITALI-MORIN-Reaktion eignet sich zum raschen Screening auf nitrierfähige Aromaten z.B. auf Antazolin und Bamipin, deren Nitrierungs- und Farbprodukte untersucht wurden. Nach der Behandlung mit rauchender Salpetersäure konnten aus Antazolin neun Substanzen (1a - 1i) und aus Bamipin vierzehn Verbindungen (2a - 2n) isoliert werden.

Aus Antazolin bilden sich mit rauchender Salpetersäure durch Abtrennen von

- Benzyl daraus die relativ einfachen Nitrierungsprodukte 4-Nitrobenzylnitrat, 4-Nitrobenzaldehyd und 1,3-Dinitrobenzol
- Methylimidazolin die Tetranitroanilinderivate N,2,4,6-Tetranitro-N-(2-nitrobenzyl)-anilin, N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin und N,2,4,6-Tetranitro-N-(3-nitrobenzyl)-anilin
- Benzyl- und Methylimidazolin Pikramid als Hauptprodukt.

Letzteres wurde sowohl direkt als auch durch Nitrierung der Tetranitroanilinderivate erhalten.

Analog entstehen beim Nitrieren von Bamipin durch Abspalten von

- Benzyl daraus 2-Nitrobenzylnitrat, 4-Nitrobenzylnitrat, 1,3,5-Trinitrobenzol, 1,3-Dinitrobenzol, 4-Nitrobenzaldehyd, 3-Nitrobenzaldehyd, 4-Nitrobenzoesäure und 3-Nitrobenzoesäure
- Methylpiperidin N,2,4-Trinitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin und N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin
- Benzyl 1-Nitro-4-(N,2,4-trinitroanilino)-piperidin 1-Nitro-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidin und 1-Methyl-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidiniumnitrat.

- Die spurenweise im Nitrierungsrückstand enthaltene Pikrinsäure konnte als Nitrierungsprodukt von 1-Nitro-4-(N,2,4,6-tetranitroanilino)-piperidin nachgewiesen werden.

Die elektronenspektroskopischen Untersuchungen des Nitrierungsrückstandes von Antazolin ergaben, daß sich die Rotfärbung des Nitrierungsrückstandes weitgehend auf die Bildung der orangeroten MEISENHEIMER-Salze der Tetranitroanilinderivate und von Pikramid zurückführen läßt. Durch das in relativ großer Menge vorliegende Cyclohexadienat-Addukt des Pikramids werden die Maxima der Absorptionen des Antazolinnitrierungsrückstandes zu kürzeren Wellenlängen verschoben.
Das Elektronenspektrum des Nitrierungsrückstandes von Bamipin setzt sich zusammen aus den MEISENHEIMER-Cyclohexadienat- und Propenid-Addukten der Di-, Tri-, Tetra- und Pentanitroverbindungen.

Die Farbsalze konnten durch NMR-spektroskopische Daten belegt werden.

## 6 Experimenteller Teil

### Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte der einzelnen Verbindungen wurden mit dem Kofler-Schmelzpunktmikroskop der Firma Reichelt ermittelt und unkorrigiert angegeben.

### Infrarotspektroskopie

Beckman Spectrometer 4250. Die Spektrenaufnahme erfolgte in KBr-Preßlingen.

### Massenspektrometrie

Zur Aufnahme der Massenspektren diente ein Varian Gerät Typ CH 7 MAT.

### Kernresonanzspektroskopie

80 MHz-$^{1}$H-Spektren: Bruker WP 80, Meßtemperatur 28°C; Spektrenbreite 1250 Hz. Interner Standard war TMS bzw. das Signal des jeweils verwendeten Lösungsmittels.

20,115 MHz-$^{13}$C-Spektren: Bruker WP 80, Meßtemperatur 28°C; Spektrenbreite 5000 Hz. Interner Standard war TMS bzw. das Signal des jeweiligen Lösungsmittels.

Die Steuerung des Kernresonanzspektrometers WP 80, die Spektrenakkumulation und Fourier-Transformation erfolgte mit der Computereinheit Bruker BNC 28.

90 MHz-$^{1}$H-Spektren: Bruker HFX-90 Multikernspektrometer mit Datensystem Aspect 2000, Meßtemperatur 28°.

400 MHz-$^{1}$H-Spektren: Bruker WM 400, supraleitender Magnet mit angeschlossenem Computer Aspect 2000, Meßtemperatur 28°.

100,57 MHz-$^{13}$C-Spektren: Bruker WM 400, supraleitender Magnet mit einem angeschlossenen Computer Aspect 2000,
Meßtemperatur 28°C.

Temperaturspektren: Regeleinheit Bruker B-VT-1000. Die Kalibrierung der Temperatureinheit erfolgte mit Quecksilber- bzw. Alkoholthermometern der Firma Wilmad (5 mm).

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden am Chemischen Institut der Universität Tübingen bzw. im Mikroanalytischen Labor, Ilse Beetz, Kronach/Ofr. gemacht.

Elektronenspektroskopie

Die Messungen wurden an einem Beckman Spectrophotometer Modell 24 Perkin Elmer in Quarzküvetten (Schichtdicke 1 cm) durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie

Die DC-Analyse wurde mit DC-Fertigplatten Kieselgel 60 $F_{254}$ (Merck, Art.Nr. 5720) mit 0,25 mm Schichtdicke durchgeführt. Die DC-Platten hatten folgende Größen: 5x10cm, 5x20cm, 20x20cm. Fließmittel und Detektion sind bei der jeweiligen schemat. Abbildung des Dünnschichtchromatogrammes angegeben.

Präparative Säulenchromatographie

PSC-Fertigplatten 60 $F_{254}$ (Merck, Art.Nr. 13 895) mit 1 mm Schichtdicke.

Säulenchromatographie

Als Sorptionsmittel wurde Kieselgel 60 (Merck, Art.Nr. 9385) mit der Korngröße 0,04 bis 0,063 mm verwendet.

Ad 2

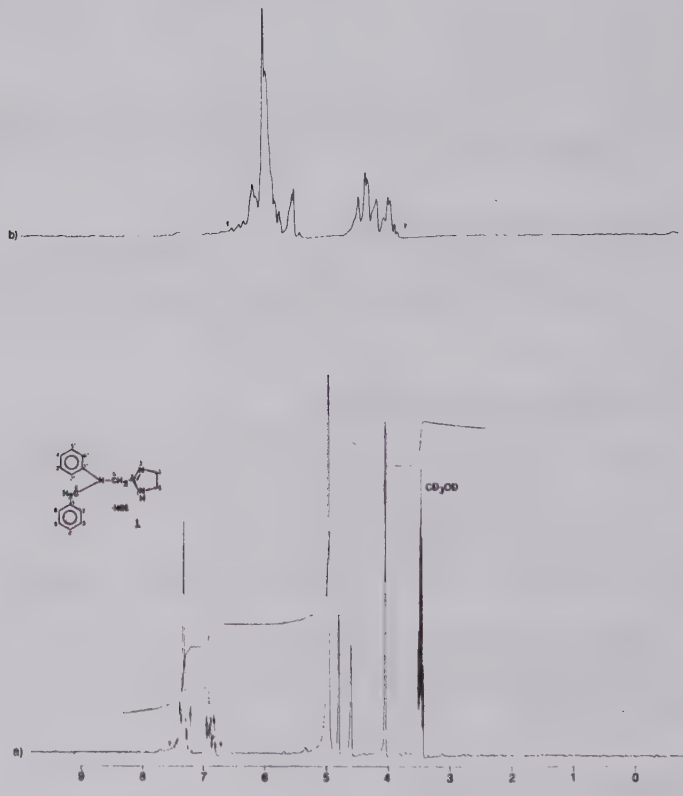



Abb.48a,b: a) 90 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum von Antazolinhydrochlorid 1 in Methanol-$d_4$
b) gespreizter Aromatenbereich von a)

Tab.23: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der Verbindung 1 in Methanol-$d_4$

| zugeordnete Protonen | ppm-Werte in Methanol-$d_4$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| 4 H der Methylen-gruppen des Imidazolin-ringes | 3.90 | s | --- |
| 2 H der aliphat. Methylen-gruppe des Imidazolin-ringes | 4.60 | s | --- |
| 2 H der aliphat. Methylen-gruppe des Benzyl-restes | 4.80 | s | --- |
| 3 H aromat. | 6.70-6.90 | m | --- |
| 7 H aromat. | 7.15-7.40 | m | --- |

Die Interpretation des $^1$H-NMR-Spektrums erfolgt mit Hilfe der $^1$H-Resonanzen von Benzylalkohol[43].

Die Zuordnung der Methylenprotonen an C-6 und C-8 erfolgt über Inkrementberechnung nach der modifizierten Shoolery-Regel[vgl.44] anhand von Tolazolin und Diethylaminobenzol[45].

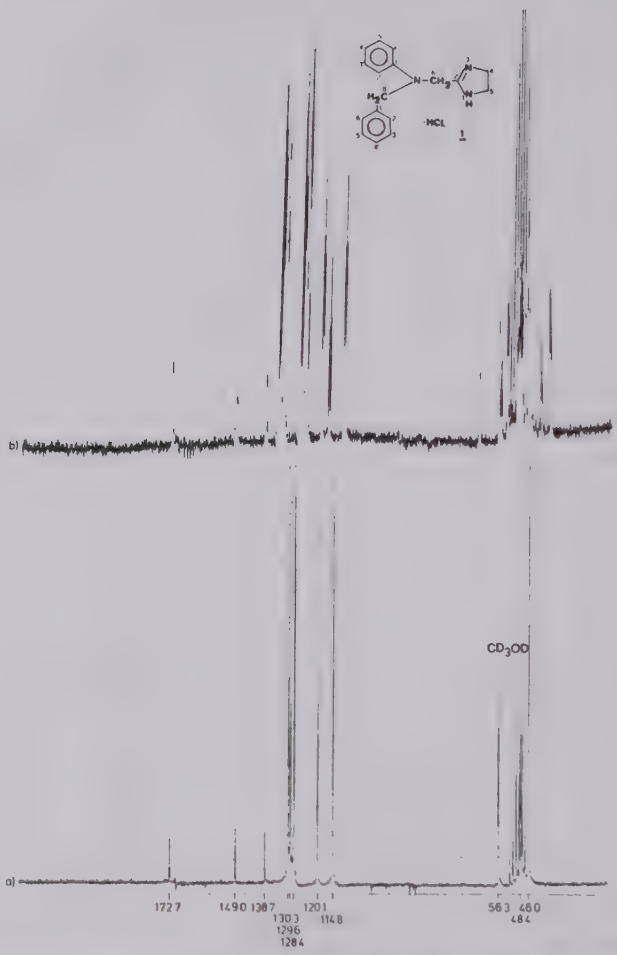



Abb.49a,b,c: $^{13}C$- $\{^1H\}$-NMR-Spektren von Antazolinhydrochlorid in Methanol-$d_4$

a) breitbandentkoppelt

b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

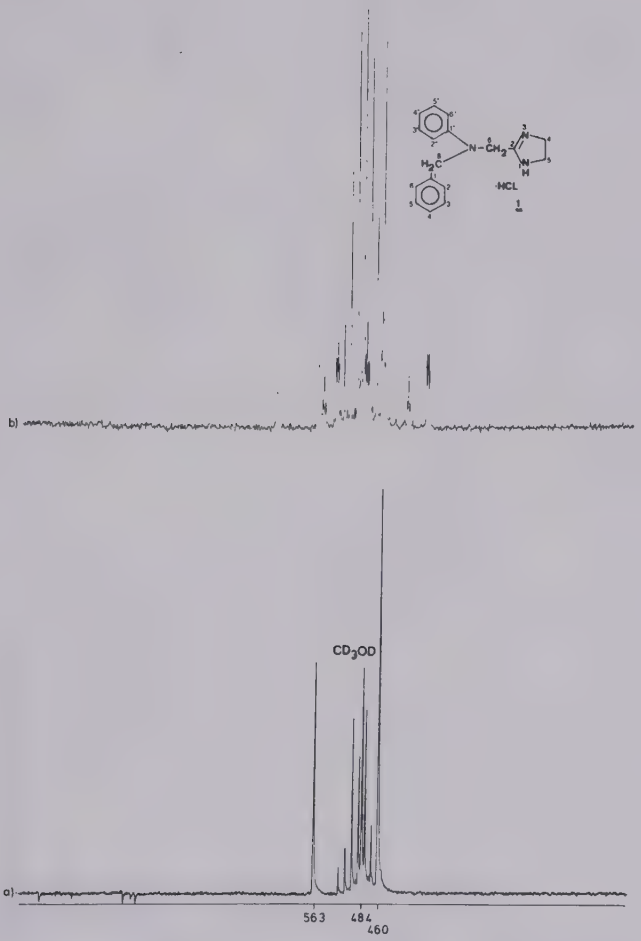



Abb.50a,b,: a) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.49a)
b) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.49b)

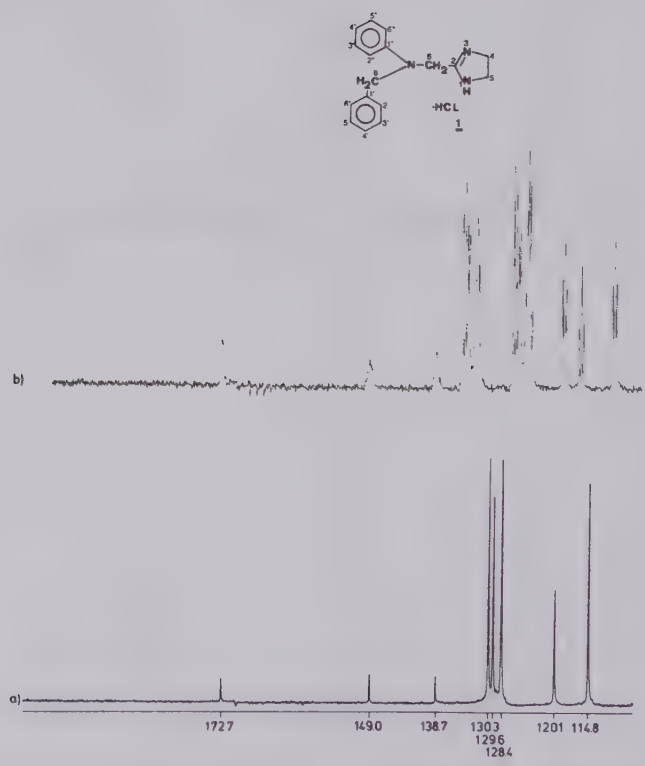



Abb.51a,b: a) gespreizter Aromatenbereich von Abb.49a)
b) gespreizter Aromatenbereich von Abb.49b)

Tab.24: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen der Verbindung 1 in Methanol-$d_4$

| Kohlenstoff | ppm-Werte in Methanol-$d_4$ | ppm-Werte durch Inkrementberechnung | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern | Anzahl der Kohlenstoffe bei den entsprechenden ppm-Werten aus alternierend gepulsten Doppelresonanzspektrum ohne Kern-Overhauser-Effekt |
|---|---|---|---|---|---|
| C-2 | 172.7 | --- | $S_m$ | --- | ein Kohlenstoffatom |
| C-1" | 149.0 | 151.0(a) | $S_m$ | --- | ein Kohlenstoffatom |
| C-1' | 138.7 | 141.5(b) | $S_m$ | --- | ein Kohlenstoffatom |
| C-3",C-5" | 130.3 | 129.4(a) | $D_d$ | $^{J}C\text{-}3",H\text{-}3" = {}^{J}C\text{-}5",H\text{-}5" = 162$ Hz<br>$^{3}J_{C-5",H-3"} = 8{,}5$ Hz | zwei Kohlenstoffatome |
| C-3',C-5' | 129.6 | 128.5(b) | $D_d$ | $^{J}C\text{-}3',H\text{-}3' = {}^{J}C\text{-}5',H\text{-}5' = 162$ Hz<br>$^{3}J_{C-3',H-5'} = {}^{3}J_{C-5',H-3'} = 6$ Hz | zwei Kohlenstoffatome |
| C-4' | 128.4 | 127.3(b) | $D_m$ | $^{J}_{C-4',H-4'} = 165$ Hz | ein Kohlenstoffatom |
| C-2',C-6' | 128.4 | 127.1(b) | $D_m$ | $^{J}C\text{-}2',H\text{-}2' = {}^{J}C\text{-}6',H\text{-}6' = 165$ Hz | zwei Kohlenstoffatome |
| C-4" | 120.1 | 116.9(a) | $D_t$ | $^{J}_{C-4",H-4"} = 165$ Hz<br>$^{3}J_{C-4",H-2"} = {}^{3}J_{C-4",H-6"} = 6$ Hz | ein Kohlenstoffatom |

Fortsetzung von Tab.24:

| Kohlenstoff | ppm-Werte in Methanol-$d_4$ | ppm-Werte durch Inkrementberechnung | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern | Anzahl der Kohlenstoffe bei den entsprechenden ppm-Werten aus alternierend gepulstem Doppelresonanzspektrum ohne Kern-Overhauser-Effekt |
|---|---|---|---|---|---|
| C-2",C-6" | 114.8 | 112.8(a) | $D_t$ | $^{J}C\text{-}2",H\text{-}2" = {}^{J}C\text{-}6",H\text{-}6" = 162$ Hz<br>$^{3}J_{C\text{-}2",H\text{-}6"} = {}^{3}J_{C\text{-}2",H\text{-}4"} = {}^{3}J_{C\text{-}6",H\text{-}2"} = {}^{3}J_{C\text{-}6",H\text{-}4"} = 6$ Hz | zwei Kohlenstoffatome |
| C-6 | 56.3 | | T | $^{J}C\text{-}6,H_2\text{-}6 = 138$ Hz | ein Kohlenstoffatom |
| C-8* | 48.4 | | T | $^{J}C\text{-}8,H_2\text{-}8 = 141$ Hz | ein Kohlenstoffatom |
| C-4,C-5 | 46.0 | | $T_m$ | $^{J}C\text{-}4,H_2\text{-}4 = {}^{J}C\text{-}5,H_2\text{-}5 = 153$ Hz | zwei Kohlenstoffatome |

(a) Die Zuordnung erfolgt mit Hilfe der Inkrementberechnung von Dimethylanilin[45)]

(b) Die Zuordnung erfolgt mit Hilfe der Inkrementberechnung von Benzylalkohol[45)]

*) Die Zuordnung wurde mit Hilfe von Tab.39, S.157 getroffen.

Die Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen erfolgt mit Hilfe der Inkrementberechnung der Vergleichssubstanzen Dimethylanilin (a)[45] und Benzylakohol (b)[45]. In Abbildung 50 erhält man ein Signal für die beiden Methylengruppen des Imidazolinrestes bei 46.0 ppm (dies ist durch "Inversed gated decoupling" bewiesen). Wie aus dem $^{13}C$-NMR-Spektrum von Bamipinhydrochlorid in DMSO-$d_6$ (Abb.76) zu erkennen ist, besitzt der Kohlenstoff C-8 (48.4 ppm) im Antazolinspektrum ähnliche chemische Verschiebung wie C-8 (48.6 ppm) im Bamipinspektrum.

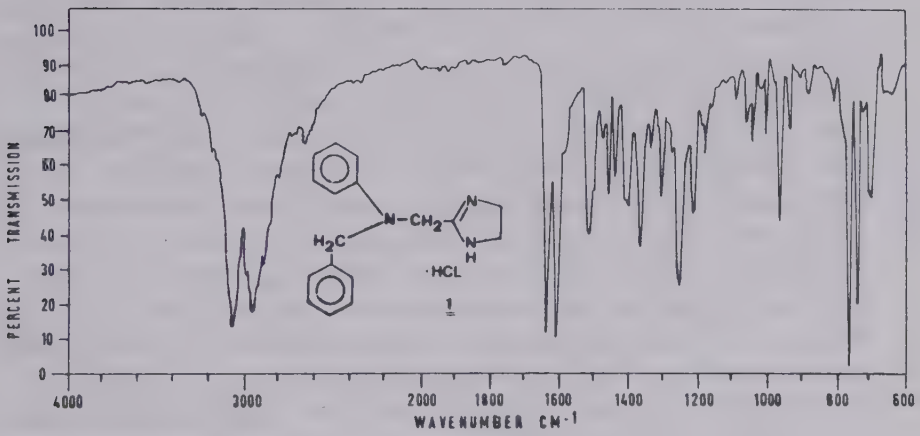



Abb.52: IR-Spektrum von 1 (KBr)

| | | |
|---|---|---|
| 3100 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{N-H}$ |
| 3040 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{Aryl-H}$ |
| 2960, 2800 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1630, 1600 und 1500 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C=C}$ aromat. |
| 1480, 1470 $cm^{-1}$ | : | $\delta_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1240 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C-N}$ |
| 750-680 $cm^{-1}$ | : | $\gamma_{C-H}$ 5 benachbarte H |

Nitrierung von Antazolin

4,4 g Antazolinhydrochlorid werden in Teilen zu 200 mg in je 3 ml rauchende Salpetersäure (d= 1,51) eingetragen und auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Die Nitrierungsprodukte werden in Aceton aufgenommen und anschließend eingeengt.

Ad 2.2 Säulenchromatographische Trennung

4,4 g Antazolinhydrochlorid werden, wie oben beschrieben, nitriert und der Rückstand in möglichst wenig Aceton aufgenommen. Die Lösung der Nitrierungsprodukte in Aceton engt man am Rotationsverdampfer ein und adsorbiert sie an etwa 1 g Kieselgel 60. Das mit Nitrierungsprodukt getränkte Kieselgel wird getrocknet und auf eine mit Benzol angeschlämmte Kieselgel 60-Säule aufgetragen (ø 3,2 cm, Füllhöhe: 60 cm). Als Elutionsmittel verwendet man Benzol, Benzol + Ethylacetat (50 + 50) und zuletzt Ethylacetat. Es werden etwa 140 Fraktionen mit je 15 ml (bei Benzol als Elutionsmittel) und 30 ml (bei den beiden anderen Fließmittelgemischen) Eluat aufgefangen. Rein erhält man durch diese säulenchromatographische Trennung die Substanzen 1b, 1c, 1d und 1g. 1a und 1b lassen sich über eine mit Benzol angeschlämmte Kieselgel 60-Säule (ø 2 cm, Füllhöhe: 77 cm) mit Benzol als Elutionsmittel, 1e von 1d über eine mit Chloroform angeschlämmte und 1f von 1g über eine mit Toluol + Tetrahydrofuran (1000 + 25) angeschlämmte Kieselgel 60-Säule (ø 2 cm, Füllhöhe: 77 cm) trennen. Die Fraktionen der jeweiligen dünnschichtchromatographisch reinen Substanzen werden vereinigt und nach dem Abziehen des Elutionsmittels i.Vak. aus Ethanol und Ethanol/Aceton umkristallisiert. Die Strukturen der isolierten Spaltprodukte 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f und 1g werden durch Vergleich der Massen-, IR-, $^{1}$H-NMR- und $^{13}$C-NMR-Spektren der isolierten Verbindungen mit denen der synthetisierten Substanzen 1a', 1c', 1e', 1f' und 1g', sowie mit denen der Modellsubstanzen 1b' und 1d' ermittelt.

Ad 2.3.2

Substanz 1a: Die aus dem Antazolinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 1a besteht aus weißen Kristallen, die bei 69° schmelzen. Die Mol.-Masse beträgt 198.

Tab.25: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 1a
Ionenquellentemperatur : 250°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 198 | 152 | 106 | 90 | 76 |
|---|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 36 | 100 | 29 | 15 | 11 |

Fragmentierung: m/e = 198 ($M^{+\cdot}$), 152 ($M^+ - 46$), 106 ($M^+ - 2x46$), 90 ($M^+ - 2x46 - 16$), 76 ($M^+ - 2x46 - 16 - 14$).

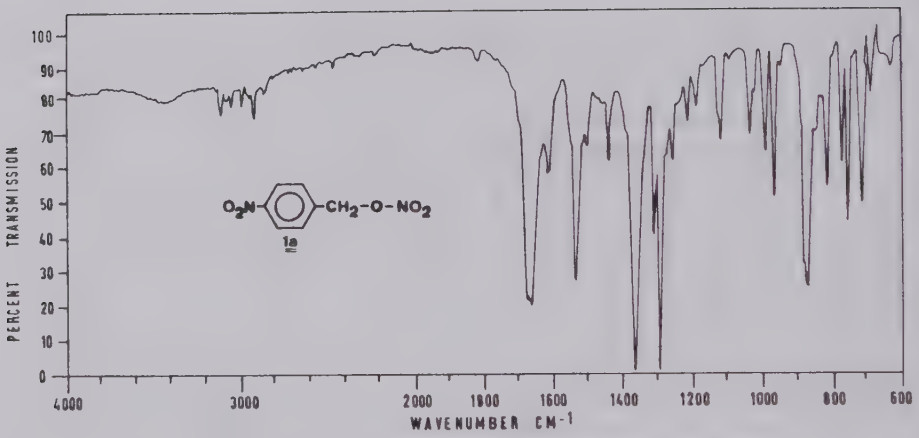



Abb.53: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 1a (KBr)

3100 $cm^{-1}$ : $\nu_{Aryl-H}$

2960 und
2860 $cm^{-1}$ : $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung

1680 $cm^{-1}$ und : $\nu_{asym.\ O-NO_2}$

1640, 1600 und
1500 $cm^{-1}$ : $\nu_{C=C\ aromat.}$

1530 $cm^{-1}$ : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$

1440 $cm^{-1}$ : $\delta_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung

1360 $cm^{-1}$ : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$

1280 $cm^{-1}$ : $\nu_{sym.\ O-NO_2}$

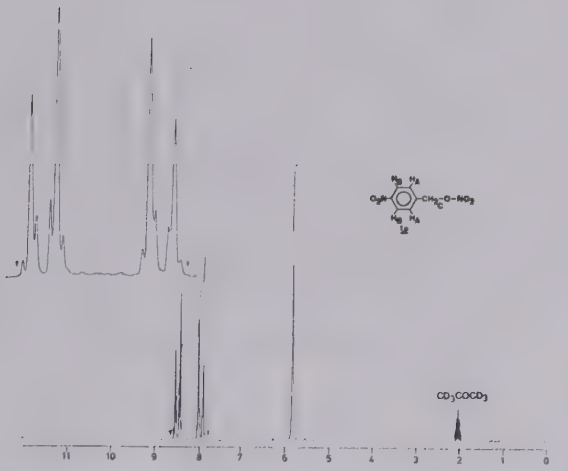



Abb.54: 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 1a in Aceton-$d_6$

Tab.26: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der isolierten Verbindung 1a in Aceton-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| $H_B, H_{B'}$ | 8.30 | dt | $^3J_{H-B,H-A}$ = <br> $^3J_{H-B',H-A'}$ = 8,75 Hz <br> $^4J_{H-B,H-B'}$ = 2,5 Hz |
| $H_A, H_{A'}$ | 7.80 | dt | $^3J_{H-A,H-B}$ = <br> $^3J_{H-A',H-B'}$ = 8,75 Hz <br> $^4J_{H-A,H-A'}$ = 2,5 Hz |
| $H_C$ | 5.80 | s | --- |

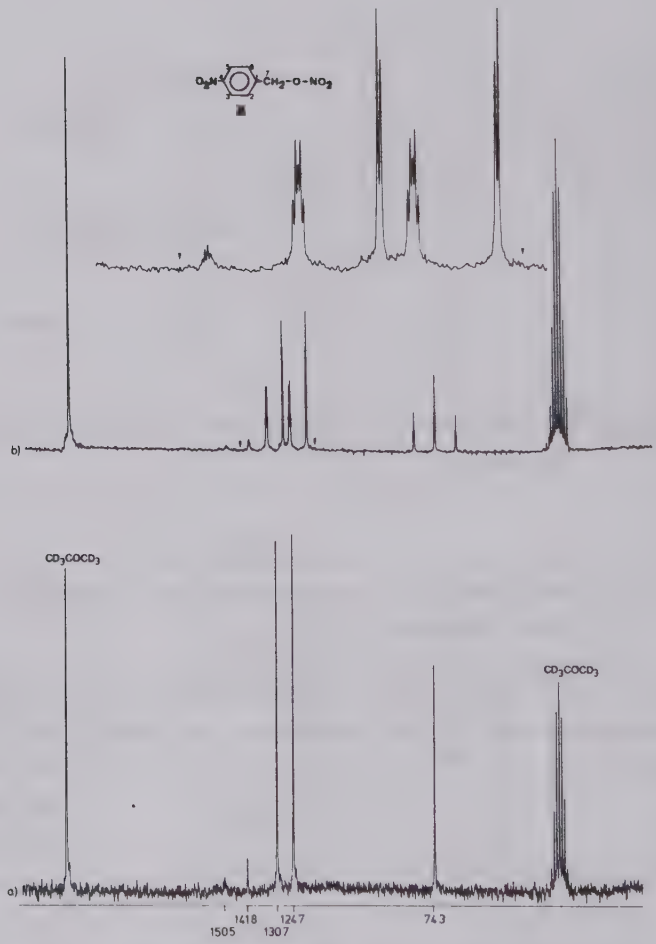



Abb.55a,b: $^{13}C-\{^1H\}$-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 1a in Aceton-$d_6$

a) breitbandentkoppelt

b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

Interpretation vgl. Tab.1, S.6

Darstellung von 4-Nitrobenzylnitrat (1a') nach W.Staedtel[10)]

171,4 g (1 Mol) p-Nitrobenzylchlorid werden in Ethanol gelöst und mit 170 g (1 Mol) Silbernitrat so lange unter Rückfluß auf dem Wasserbad erwärmt, bis sich kein Silberchlorid mehr abscheidet (mehrere Stunden). Der Niederschlag des gebildeten Silberchlorids wird abfiltriert und das Ethanol eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Ether gegengeschüttelt; die gesammelten etherischen Phasen lassen nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ein gelbes Öl zurück, das nach einiger Zeit in der Kälte Kristalle abscheidet. Diese Kristalle werden abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.
Weiße Kristalle, Schmp. 68° (aus Ethanol), Ausb.: 82 g (41% d.Th.).-
$C_7H_6N_2O_5$ (198,1) Ber. C 42,4 H 3,05 N 14,1 Gef. C 41,7 H 2,91 N 13,9.
Aussehen, Schmelzpunkt, IR-, $^1$H-NMR-, $^{13}$C-NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse der aus dem Antazolinnitrierungsrückstand isolierten Verbindung 1a stimmen mit denen des synthetisierten 4-Nitrobenzylnitrates (1a') überein.

Substanz 1b: Die aus dem Antazolinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 1b besteht aus hellgelben Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 87°. Die Mol.-Masse beträgt 168.

Tab.27: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 1b
Ionenquellentemperatur : 250°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 168 | 122 | 92 | 76 |
|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 100 | 20 | 17 | 34 |

Fragmentierung: m/e = 168 ($M^{+\cdot}$), 122 ($M^+ - 46$), 92 ($M^+ - 46 - 30$), 76 ($M^+ - 2x46$).

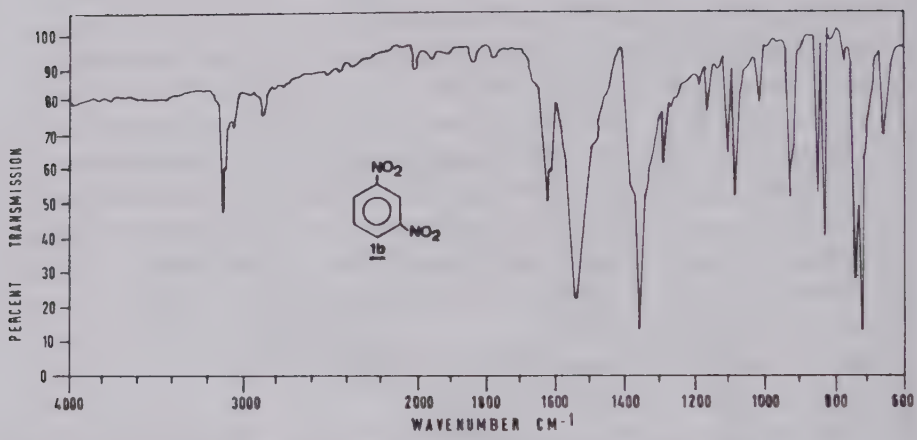



Abb.56: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 1b (KBr)

| | | |
|---|---|---|
| 3100 und 3040 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{Aryl-H}$ |
| 1650 und 1500 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C=C\ aromat.}$ |
| 1550 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1350 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 750, 720 und 690 $cm^{-1}$ | : | $\gamma_{C-H}$ 1,3-disubstituierter Aromat |

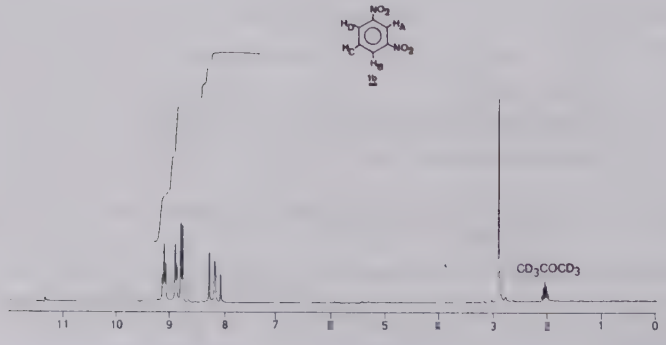



Abb.57: 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 1b in Aceton-$d_6$

Tab.28: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der isolierten Verbindung 1b in Aceton-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| $H_C$ | 8.20 | dd | $^3J_{H-C,H-B} = {}^3J_{H-C,H-D} = 7,0$ Hz |
| $H_B, H_D$ | 8.72 | dd | $^3J_{H-B,H-C} = {}^3J_{H-D,H-C} = 7,0$ Hz<br>$^4J_{H-B,H-A} = {}^4J_{H-D,H-A} = {}^4J_{H-B,H-D} = 2,0$ Hz |
| $H_A$ | 9.10 | dd | $^4J_{H-A,H-B} = {}^4J_{H-A,H-D} = 4,0$ Hz |

Schmelzpunkt, IR-, Massen- und $^1$H-NMR-Spektren der aus nitriertem Antazolin isolierten Verbindung 1b stimmen mit den entsprechenden Spektren der Vergleichssubstanz 1,3-Dinitrobenzol (1b') überein.

Substanz 1d: Die aus dem Antazolinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 1d besteht aus gelben Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 103°. Die Mol.-Masse beträgt 151.

Tab.29: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 1d
Ionenquellentemperatur : 250°
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 151 | 105 | 77 | 76 |
|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 100 | 75 | 92 | 51 |

Fragmentierung: m/e = 151 ($M^{+\cdot}$), 105 ($M^+ - 46$), 77 ($M^+ - 46 - 28$), 76 ($M^+ - 46 - 29$).

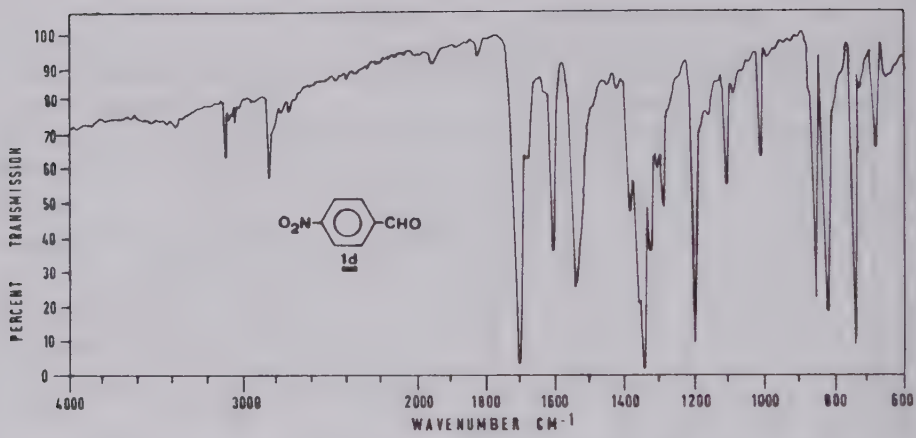



Abb.58: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 1d (KBr)

| | | |
|---|---|---|
| 3080 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ Aryl-H |
| 2840 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ C-H der Aldehydgruppe |
| 1705 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ C=O |
| 1600, 1520 und 1400 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ C=C aromat. |
| 1540 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ asym. C-$NO_2$ |
| 1340 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ sym. C-$NO_2$ |

$^1$H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 1d ist mit Abbildung 84c identisch.

Aussehen, Schmelzpunkt, Massen- IR- und $^1$H-NMR-Spektren der aus dem Antazolinnitrierungsrückstand isolierten Verbindung 1d stimmen mit denen der Vergleichssubstanz (1d') 4-Nitrobenzaldehyd überein.

Substanz 1e: Die aus dem Antazolinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 1e besteht aus gelben bis braungelben Kristallen, die einen Schmelzpunkt von 192° besitzen. Die Mol.-Masse beträgt 228.

Tab.30: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 1e
Ionenquellentemperatur : 250°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 228 | 198 | 152 | 136 | 120 | 90 | 74 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 100 | 10 | 4 | 9 | 4 | 29 | 8 |

Fragmentierung: m/e = 228 ($M^{+\cdot}$), 198 ($M^+$ - 30), 152 ($M^+$ - 30 - 46), 136 ($M^+$ - 2x46), 120 ($M^+$ - 2x46 - 16), 90 ($M^+$ - 3x46), 74 ($M^+$ - 3x46 - 16).

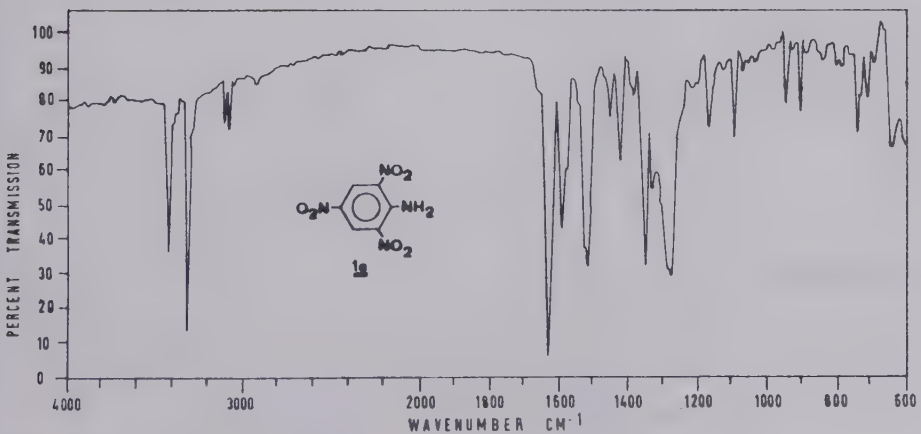



Abb.59: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 1e (KBr)

3420 und 3320 $cm^{-1}$ : $\nu$ $-NH_2$

3080 und 3070 $cm^{-1}$ : $\nu$ Aryl-H

1620 $cm^{-1}$ $\delta$ $NH_2$ (überlagert mit $\nu$ C=C aromat. bei 1620 $cm^{-1}$)

1620, 1580, 1500 und 1420 $cm^{-1}$ : $\nu$ C=C aromat.

1500 und 1520 $cm^{-1}$ : $\nu$ asym. $C-NO_2$

1350 und 1260 $cm^{-1}$ : $\nu$ sym. $C-NO_2$

Abb.60a,b: 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 1e

a) in DMSO-$d_6$

b) in DMSO-$d_6$, mit $D_2O$ ausgeschüttelt; die Protonen der $NH_2$-Gruppe sind ausgetauscht; das Integral ist deshalb nur halb so groß wie in a)

Tab.31: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der isolierten Verbindung 1e in DMSO-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität |
|---|---|---|
| zwei $H_A$ | 8.95 | s |
| zwei $H_B$ | 8.90 | s, wenn die Protonen der $NH_2$-Gruppe durch Wasser ausgetauscht sind, dann ist das Integral entsprechend geringer |

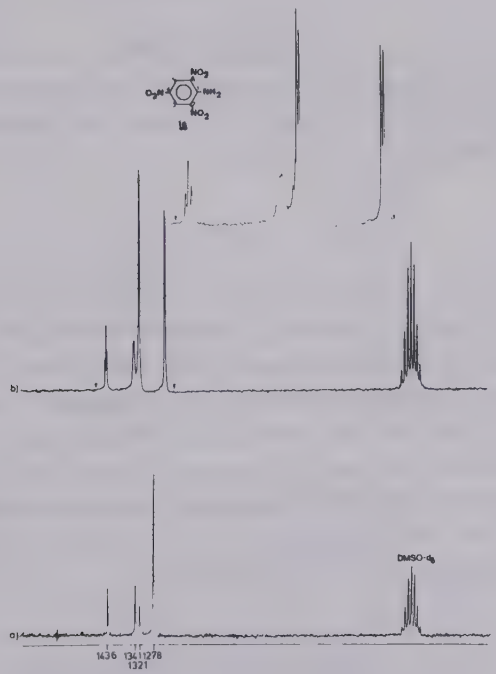



Abb.61a,b: $^{13}$C-{$^1$H}-NMR-Spektren der isolierten Verbindung 1e in DMSO-$d_6$
a) breitbandentkoppelt
b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum
Interpretation vgl. Tab.2, S.8

Darstellung von Pikramid nach H.F. Holleman[12)]

In einem Erlenmeyerkolben werden 7,2 g Kaliumnitrat in 27 ml 95%iger Schwefelsäure gelöst und auf $0^{o}$ abgekühlt. Sofort, bevor Kaliumhydrogensulfat ausfällt, tropft man der Lösung im Erlenmeyerkolben unter Rühren eine Lösung von 4,98 g p-Nitroanilin in 95%iger Schwefelsäure hinzu, indem man die Temperatur auf $0^{o}$ bis $5^{o}$ hält. Man läßt das Gemisch dann 24 Stunden stehen. Danach kühlt man die Lösung auf unter $0^{o}$ ab und fügt 54 ml einer gesättigten auf $-10^{o}$ abgekühlten Natriumchloridlösung hinzu. Es bildet sich eine dicke Paste, die zwei Stunden später abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen wird. Man kristallisiert die Substanz zweimal aus Eisessig um. Gelbe Kristalle, Schmp. $190^{o}$ (aus Eisessig), Ausb.: 5,0 g (61% d.Th.).- $C_6H_4N_4O_6$ (228,1) Ber. C 31,6 H 1,77 N 24,6 Gef. C 31,7 H 1,65 N 24,1.
Aussehen, Schmelzpunkt, IR- $^{1}$H-NMR-, $^{13}$C-NMR- (vgl.Tab.2, S. 8), Massenspektren und Elementaranalyse der aus dem Nitrierungsrückstand isolierten Verbindung 1e stimmen mit denen des synthetisierten Pikramids (1e') überein.

Ad 2.3.3

Substanz 1c: Die aus dem Antazolinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 1c besteht aus gelben Kristallen, die einen Schmelzpunkt von $147^{o}$ haben. Die Mol.-Masse beträgt 408. Der Molekülpeak fehlt, denn vor der Ionisation erfolgt die Abspaltung einer $NO_2$-Gruppe. Das gut erkennbare Signal mit der höchsten Massenzahl 362 entspricht dann einem Fragmention eines Reaktionsproduktes des thermischen Abbaues der Substanz von der Ionisation.

Tab.32: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 1c
Ionenquellentemperatur : $250^{o}$C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 362 | 316 | 270 | 224 | 148 | 102 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 100 | 12 | 12 | 50 | 68 | 70 |

Fragmentierung vgl. S.144

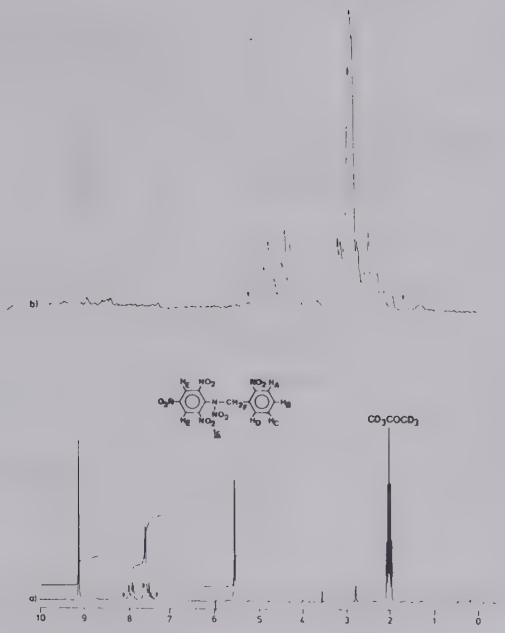



Abb.62a,b: a) 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 1c in Aceton-$d_6$
b) gespreizter Aromatenbereich von a)

Tab.33: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der isolierten Verbindung 1c in Aceton-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| zwei $H_F$ | 5.70 | s | --- |
| $H_A$,$H_B$,$H_C$,$H_D$ | 8.10 - 7.80 | m | --- |
| zwei $H_E$ | 9.10 | s | --- |

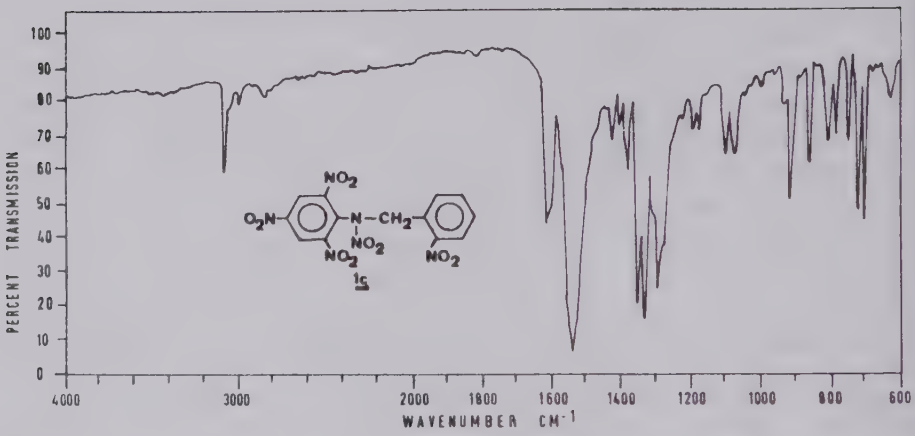



Abb.63: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 1c (KBr)

| | | |
|---|---|---|
| 3080 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ Aryl-H |
| 2940 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ C-H sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1620 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ asym. $N-NO_2$ |
| 1540 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ asym. $C-NO_2$ |
| 1610, 1520 und 1400 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ C=C aromat., teilweise überlagert mit $\nu$ asym. $C-NO_2$ |
| 1430 $cm^{-1}$ | : | $\delta$ C-H sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1370, 1340 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ sym. $C-NO_2$ |
| 1290 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ sym. $N-NO_2$ |
| 730 und 700 $cm^{-1}$ | : | $\gamma$ C-H 1,2-disubstituierter Aromat |

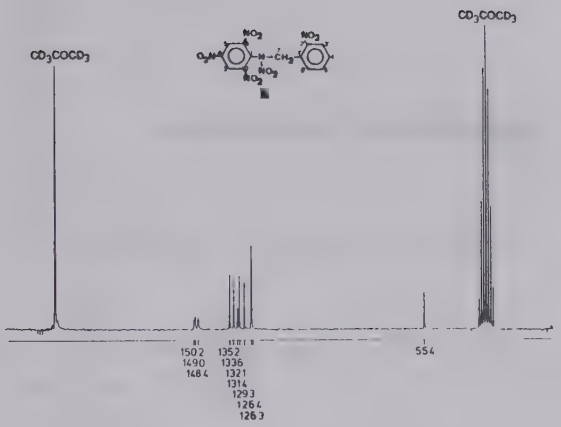



Abb.64: $^{13}C$-{$^{1}H$}-breitbandentkoppeltes Spektrum der isolierten Verbindung 1c in Aceton-$d_6$

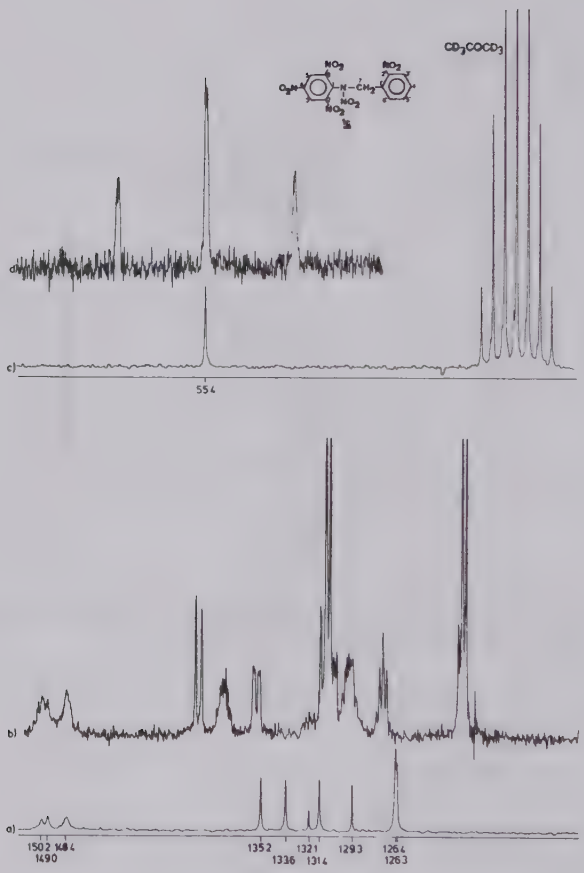



Abb.65a-d: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren der isolierten Verbindung 1c in Aceton-$d_6$

a) Aromatenbereich, breitbandentkoppelt

b) Aromatenbereich, alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

c) Aliphatenbereich, breitbandentkoppelt

d) Aliphatenbereich, alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

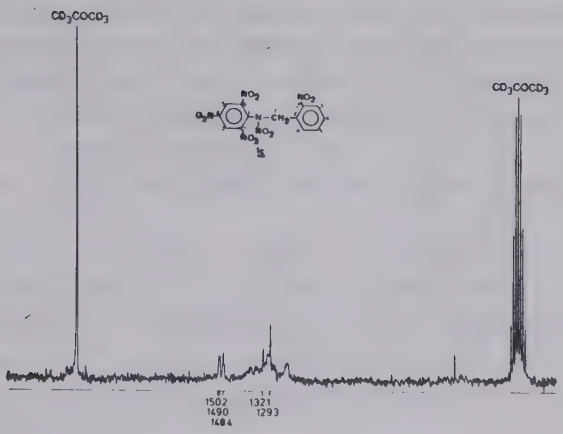



Abb.66: $^{13}C$-{$^{1}H$}-breitbandentkoppeltes Spektrum mit geringer Entkopplersenderleistung der isolierten Verbindung 1c in Aceton-$d_6$

Da sich für die quartären Kohlenstoffe charakteristische Singuletts von Multipletts im gekoppelten Spektrum teilweise mit den anderen Signalen überlagern (Abb.65), ermittelt man die Resonanzen der quartären Kohlenstoffe der Verbindung 1c durch ein breitbandentkoppeltes Spektrum mit geringer Entkopplersenderleistung (Abb.66; low power noise Spektrum).

Darstellung von N,2,4,6-Tetranitro-N-(2-nitrobenzyl)-anilin (1c') nach P. van den Berg[14]

Die Lösung von 6 g 2-Nitrobenzylchlorid und 10 g 4-Nitroanilin in Ethanol wird sechs Stunden auf dem Paraffinbad unter Rückfluß bei 120° erhitzt. Die Mischung ist anfangs eine gelbe Lösung und wird beim Erhitzen auf 120° fest. Nach dem Abkühlen wird der erhaltene Rückstand mit Ethanol und Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Aceton/Ethanol erhält man gelbe Nadeln von 2'-Nitrobenzyl-4-nitroanilin, Schmp. 192° (aus Aceton und Ethanol), Ausb.: 7,5 g (78,5% d.Th.).

Ein Gramm von 2'-Nitrobenzyl-4-nitroanilin wird in kleinen Mengen in 10 $cm^3$ rauchende Salpetersäure (d= 1,51), die durch Eis und Viehsalz vorgekühlt wurde, eingetragen. Das klare Nitriergemisch erwärmt man einige Minuten auf dem Wasserbad, kühlt ab und gießt es auf Eis. Die ausgefallenen Kristalle werden aus Aceton/Ethanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 145° (aus Aceton/Ethanol), Ausb.: 1,2 g (73,2% d.Th.).-

$C_{13}H_8N_6O_{10}$ (408,2) Ber. C 38,2 H 1,98 N 20,6 Gef. C 38,5 H 2,00 N 21,0.

Schmelzpunkt, IR-, $^1$H-NMR-, $^{13}$C-NMR- (Tab.3, S. 9) Massenspektren und Elementaranalyse der aus nitriertem Antazolin isolierten Verbindung 1c stimmen mit denen des synthetisierten N,2,4,6-Tetranitro-N-(2-nitrobenzyl)-anilins (1c') überein.

Substanz 1g: Die aus dem Antazolinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 1g besteht aus hellgelben Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 146°. Der Molekülpeak fehlt im Massenspektrum wie bei den anderen Tetranitroanilinderivaten, den Verbindungen 1c und 1f. Das gut erkennbare Signal mit der höchsten Massenzahl (m/e 362) entspricht dann einem Fragmention eines Reaktionsproduktes des thermischen Abbaues der Substanz vor der Ionisation.

Tab.34: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 1g
Ionenquellentemperatur : 250°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 362 | 316 | 270 | 224 | 148 | 102 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 0,5 | 7 | 22 | 5 | 100 | 20 |

Fragmentierung: Siehe S. 144

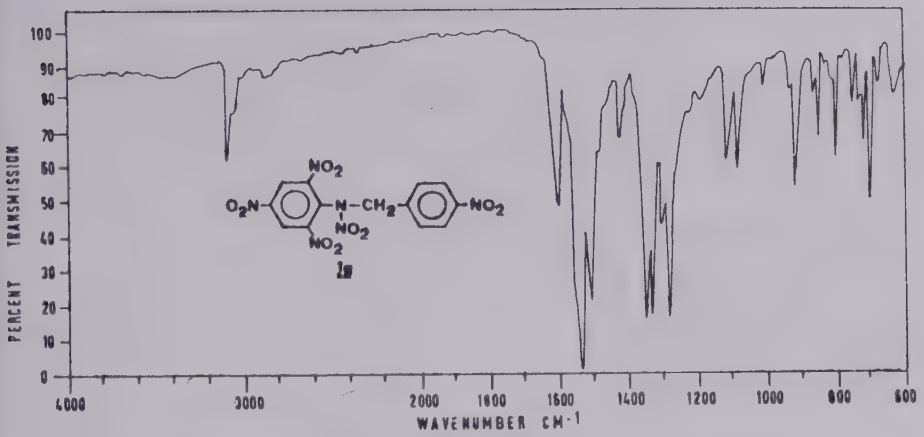



Abb.67: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 1g (KBr)

| | | |
|---|---|---|
| 3100 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ Aryl-H |
| 2900 $cm^{-1}$ | : | $\nu$ C-H sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1620 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{asym.}$ $N-NO_2$, überlagert mit $\nu_{C=C}$ aromat. |
| 1540 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{asym.}$ $C-NO_2$ |
| 1610, 1500 und 1450 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C=C}$ aromat. |
| 1450 $cm^{-1}$ | : | $\delta$ C-H sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung, überlagert mit $\nu_{C=C}$ aromat. |
| 1380, 1350 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{sym.}$ $C-NO_2$ |
| 1300 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{sym.}$ $N-NO_2$ |
| 830 $cm^{-1}$ | : | $\gamma_{C-H}$ 1,4-disubstituierter Aromat |

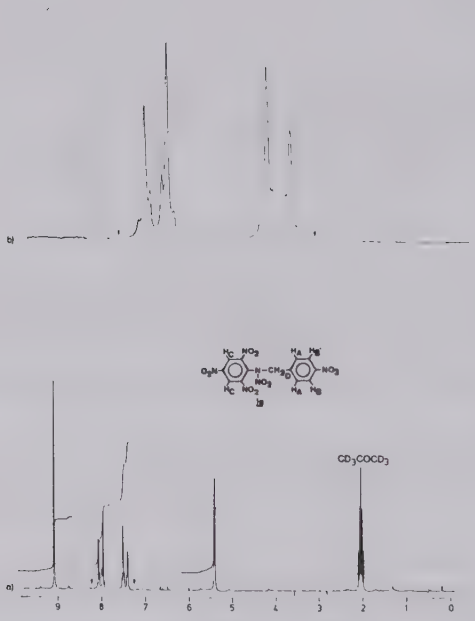



Abb.68a,b: a) 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 1g in Aceton-$d_6$
b) gespreizter Aromatenbereich von a)

Tab.35: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der isolierten Verbindung 1g in Aceton-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| zwei $H_D$ | 5.52 | s | --- |
| $H_A$,$H_{A'}$ | 7.45 | dt | $^3J_{H-A,H-B} = {}^3J_{H-A',H-B'} = 8{,}5$ Hz<br>$^4J_{H-A,H-A'} = 2{,}0$ Hz |
| $H_B$,$H_{B'}$ | 8.05 | dt | $^3J_{H-B,H-A} = {}^3J_{H-B',H-A'} = 8{,}5$ Hz<br>$^4J_{H-B,H-B'} = 2{,}0$ Hz |
| zwei $H_C$ | 9.10 | s | --- |

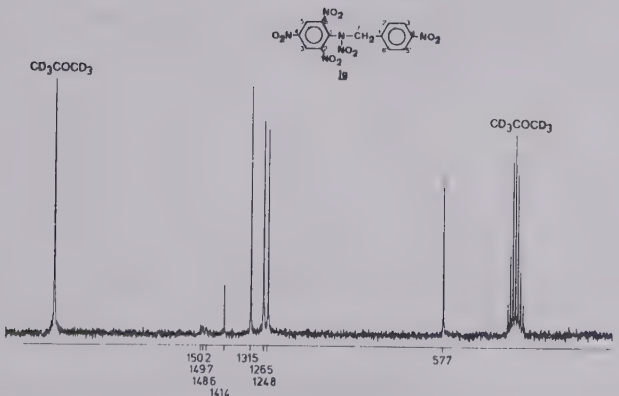



Abb.69: $^{13}$C-{$^1$H}-breitbandentkoppeltes Spektrum der isolierten Verbindung 1g in Aceton-$d_6$

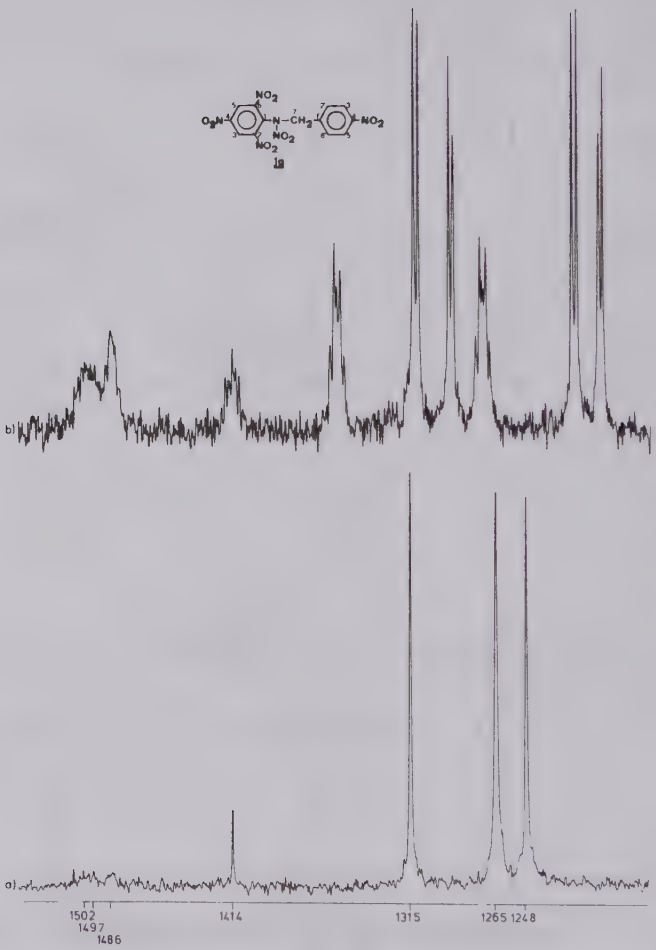



Abb.70,a,b: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren der isolierten Verbindung 1g in Aceton-$d_6$

a) Aromatenbereich, breitbandentkoppelt

b) Aromatenbereich, alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

Interpretation vgl. Tab.4, S.10

Darstellung von N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin (1g') nach P. van den Berg[14]

Die Lösung von 6 g 4-Nitrobenzylchlorid und 10 g 4-Nitroanilin in Ethanol wird sechs Stunden auf dem Paraffinbad unter Rückfluß bei 120° erhitzt. Die Mischung ist eine gelbe Lösung, die während des Erhitzens bei ungefähr 120° erstarrt. Nach dem Abkühlen wird der erhaltene Rückstand mit Ethanol und Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Aceton/Ethanol erhält man gelbe Nadeln von 4'-Nitrobenzyl-4-nitroanilin, Schmp. 192° (aus Aceton/Ethanol), Ausb.: 8,0 g (83,8% d.Th.).
Ein Gramm 4'-Nitrobenzyl-4-nitroanilin wird in kleinen Teilen in 10 $cm^3$ rauchende Salpetersäure (d= 1,51), die durch Eis und Viehsalz gekühlt wurde, eingetragen. Das klare Nitriergemisch erwärmt man einige Minuten lang auf dem Wasserbad, kühlt wieder ab und gießt es auf Eis. Die ausgefallenen Kristalle werden aus Aceton/Ethanol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 148° (aus Aceton/Ethanol), Ausb.: 1,2 g (73% d.Th.).- $C_{13}H_8N_6O_{10}$ (408,2) Ber. 38,2 H 1,98 N 20,6 Gef. C 38,2 H 1,97 N 20,6.
Schmelzpunkt, IR-, $^1$H-NMR-, $^{13}$C-NMR (Tab.4, S.10), Massenspektren und Elementaranalyse der aus nitriertem Antazolin isolierten Verbindung 1g stimmen mit denen des synthetisierten N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilins (1g') überein.

Ad 2.3.4

Die aus dem Antazolinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 1f besteht aus hellgelben Kristallen, die nach dem Umkristallisieren aus Ethanol bei 154° schmelzen. Die Mol.-Masse beträgt 408. Im Massenspektrum (Tab.36) fehlt wie bei den anderen Tetranitroanilinderivaten, 1c und 1g, der Molekülpeak, denn vor der Ionisation erfolgt die Abspaltung einer Nitrogruppe. Das gut erkennbare Signal mit der höchsten Massenzahl 362 entspricht bei 1c, 1g und 1f dem Fragmention eines Reaktionsproduktes des thermischen Abbaues der Substanz vor der Ionisation.

Tab.36: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 1f
Ionenquellentemperatur : 250°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 362 | 316 | 270 | 224 | 148 | 102 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 100 | 2 | 6 | 4 | 20 | 76 |

Fragmentierung: m/e = 362 ($M^+$ - 46), 316 ($M^+$ - 2x$NO_2$), 270 ($M^+$ - 3x46), 224 ($M^+$ - 4x46), 148 ($M^+$ - 4x46 - 76), 102 ($M^+$ - 5x46 - 76).

Abb.71: a) 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 1f in Aceton-$d_6$
b) Aromatenbereich von a) gespreizt

Tab.37: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der isolierten Verbindung 1f in Aceton-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| zwei $H_F$ | 5.40 | s | --- |
| $H_A$,$H_B$,$H_C$,$H_D$ | 8.30 - 7.50 | m | --- |
| zwei $H_E$ | 9.10 | s | --- |

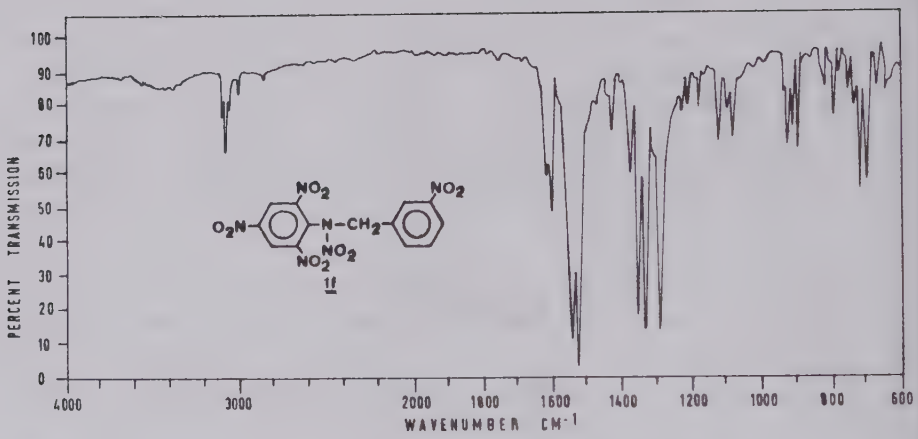



Abb.72: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 1f (KBr)

| | | |
|---|---|---|
| 3040 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{Aryl-H}$ |
| 2930 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1620 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{asym.\ N-NO_2}$ |
| 1540 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1610, 1520 und 1410 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C=C}$ aromat. |
| 1450 $cm^{-1}$ | : | $\delta_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1350 und 1330 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 1290 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{sym.\ N-NO_2}$ |
| 710 und 690 $cm^{-1}$ | : | $\gamma_{C-H}$ 1,3-disubstituierter Aromat |

Darstellung von N,2,4,6-Tetranitro-N-(3-nitrobenzyl)-anilin (1f') nach P. van den Berg[15]

Eine Mischung von 7 g 3-Nitrobenzylchlorid und 10 g p-Nitroanilin erhitzt man eine Stunde lang auf dem Paraffinbad bei 140°. Die halbfeste Masse wird mit etwas Alkohol gerührt, wobei eine gelbe feste Masse zurückbleibt. Nach dem Auswaschen des Rückstandes mit Salzsäure und warmem Wasser wird das Produkt aus Ethanol/Aceton umkristallisiert, wobei gelbe Kristalle von 3'-Nitrobenzyl-4-nitroanilin entstehen, Schmp. 192° (aus Aceton/Ethanol), Ausb.: 8,7 g (78% d.Th.).- Zwei Gramm 3'-Nitrobenzyl-4-nitroanilin werden zu kleinen Teilen in 20 $cm^3$ rauchende Salpetersäure (d= 1,51), die durch Eis und Viehsalz vorher gekühlt wurde, eingetragen. Man erwärmt die Mischung einige Minuten auf dem Wasserbad, kühlt wieder ab und gießt sie auf Eis. Dabei kristallisiert N,2,4,6-Tetranitro-N-(3-nitrobenzyl)-anilin aus. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Ethanol erhält man die fast farblosen Kristalle von N,2,4,6-Tetranitro-N-(3-nitrobenzyl)-anilin, Schmp. 157°, Ausb.: 2,9 g (97% d.Th.).-
$C_{13}H_8N_6O_{10}$ (408,2) Ber. C 38,2 H 1,98 N 20,6 Gef. C 38,3 H 1,98, N 20,8.
Schmelzpunkt, IR-, Massen-, $^1$H-NMR-, $^{13}$C-NMR- (Tab.5, S.15) Spektren und Elementaranalyse der aus nitriertem Antazolin isolierten Verbindung 1f stimmen mit denen des synthetisierten N,2,4,6-Tetranitro-N-(3-nitrobenzyl)-anilins (1f') überein.

Ad 3

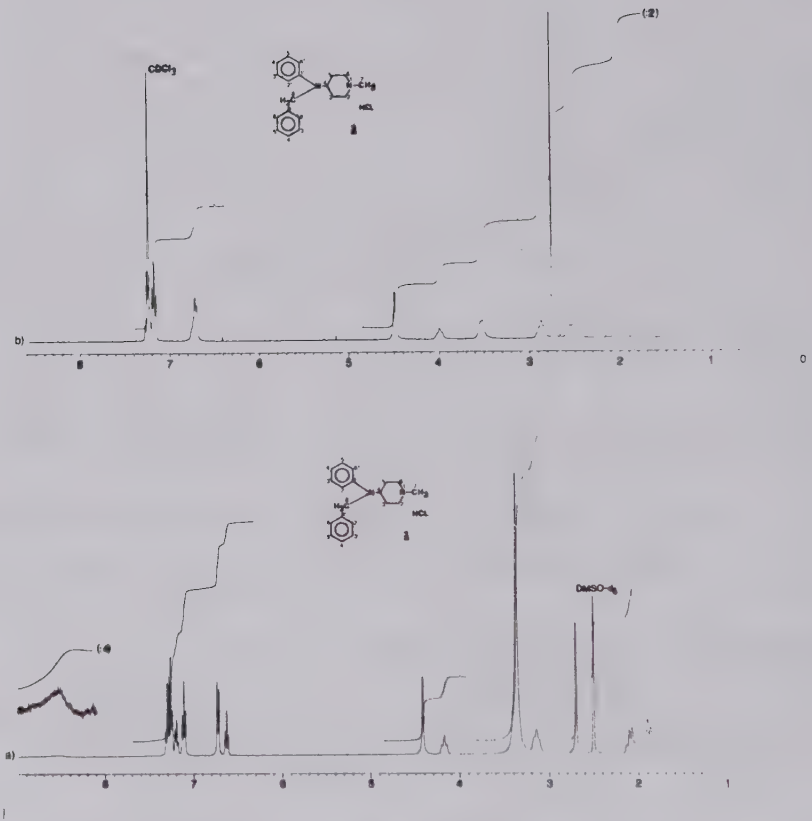
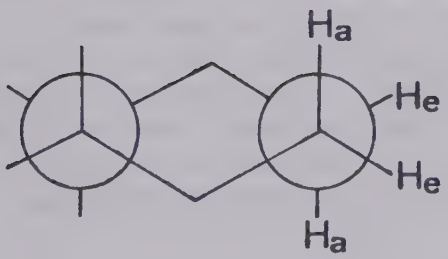



Abb.73: a) 400 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum von Bamipinhydrochlorid in DMSO-$d_6$

b) 400 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum von Bamipinhydrochlorid in $CDCl_3$

Um die Strukturen der Verbindungen 2i, 2j und 2l (vgl. Hauptteil Abb.6, 10, 14) aufklären zu können, wird das 400 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum von Bamipinhydrochlorid zum Vergleich herangezogen. Da ein Signal durch das Wasser im Lösungsmittel (DMSO-$d_6$) verdeckt ist, wird ein zusätzliches Spektrum in $CDCl_3$ aufgenommen. Im Aliphatenteil findet man fünf Signale für die neun Protonen des Piperidinringes. Dies weist auf eine eingeschränkte Ringinversion des Sechsringes hin, so daß axiale und äquatoriale Protonen zu unterschiedlichen Resonanzen führen, wobei die äquatorialen Protonen um ca. 0.5 ppm tieffeldverschoben gegenüber den axialen Protonen[22] absorbieren. In der energetisch günstigsten Sesselkonformation mit äquatorialer Stellung des N-Benzylanilin-Restes kann man für die Protonen verschiedene Kopplungen unterscheiden. Neben der geminalen Kopplung sind drei Vicinal-Kopplungen möglich, deren Beträge man anhand der Newmann-Projektion des Sechsring-Sessel erkennt.




| | | | |
|---|---|---|---|
| geminal | : $^2J_{ae}$ | = - 12 ± 2 Hz | |
| axial-axial | : $^3J_{aa}$ | = 10 ± 4 Hz | (ø = 180) |
| axial-äquatorial | : $^3J_{ae}$ | = 3 ± 2 Hz | (ø = 60) |
| äquatorial-äquatorial | : $^3J_{ee}$ | = 3 ± 2 Hz | (ø = 60) |

Abb.74: Newmann-Projektion des Sechsring-Sessels

Wegen des Diederwinkels von $\phi$ 180° ist die Diaxial-Kopplung $J_{aa}$ größer als die Diäquatorial- oder Axial-Äquatorial-Kopplung $J_{ee}$ und $J_{ae}$ mit $\phi$ = 60, die meist nicht mehr auflösbar sind. So kann das Triplett bei 4.19 ppm (einfaches Integral, Abb.73a) dem axialen Proton $H_{Ba}$ zugeordnet werden, das zwei Diaxialkopplungen mit den benachbarten axialen 3-$H_{Ca}$ und 5-$H_{Ca}$ zeigt. Aufgrund der induktiven Wirkung des Piperidin-Stickstoffes absorbieren die Protonen an C-2 und C-6 (2-$H_{Da,e}$ und 6-$H_{Da,e}$) bei tieferem Feld als jene an C-3 und C-5 (3-$H_{Ca,e}$ und 5-$H_{Ca,e}$). Infolgedessen können 2-$H_{De}$ und 6-$H_{De}$, welche lediglich eine Geminalkopplung aufweisen, dem Dublett bei ~ 3.4 ppm zugeschrieben werden. 2-$H_{Da}$ und 6-$H_{Da}$ erscheinen gegenüber den äquatorialen Protonen um ca. 0.4 ppm hochfeld, durch Geminalkopplung und Diaxial-Kopplung mit 3-$H_{Ca}$ bzw. 5-$H_{Ca}$ als Doppeldublett (da $^2J_{gem} \cong {}^3J_{aa}$ als Triplett sichtbar). Das Dublett bei höchstem Feld (1.90 ppm) läßt sich den Protonen 3-$H_{Ce}$ und 5-$H_{Ce}$ zuordnen, da diese ebenfalls nur eine Geminalkopplung aufweisen. Übrig bleibt das Quartett bei 2.10 ppm, das zu 3-$H_{Ca}$ und 5-$H_{Ca}$ gehört. Die Aufspaltung ergibt sich durch Überlagerung einer Geminal- und zweier Diaxialkopplungen ($^2J_{gem} \cong {}^3J_{H_{Ca},H_{Ba}} \cong {}^3J_{H_{Ca},H_{Da}}$). Die starke Tieffeldverschiebung der axialen Protonen an C-3 und C-5 ist auf eine Van-der-Waals-Wechselwirkung mit der Methylengruppe des N-Benzylanilin-Restes (siehe Abb.75) zurückzuführen. Die $\sigma$-Elektronenwolken der sich nahekommenden Wasserstoffe stoßen sich gegenseitig ab und führen zu einer sterisch induzierten Polarisierung der CH-Bindung, d.h. Entschirmung der CH-Protonen und Abschirmung der entsprechenden Kohlenstoffe. Die Zuordnungen der übrigen Signale können Tabelle 38 entnommen werden.

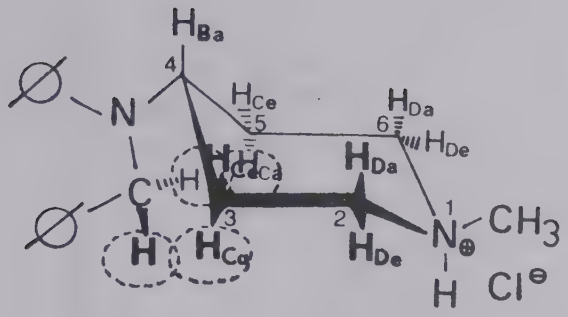



Abb.75: Van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen der Methylengruppe des N-Benzylanilin-Restes und den Protonen 3-$H_{Ca}$ bzw. 5-$H_{Ca}$ des Piperidinringes im Bamipinhydrochlorid

Tab.38: Zugeordnetes Proton von Bamipinhydrochlorid in $CDCl_3$-$d_1$ bzw. in DMSO-$d_6$

| zugeordnetes Proton | Integral | ppm-Werte in $CDCl_3$-$d_1$ | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|---|
| 4-$H_{Ba}$ | 1 | 4.00 | 4.19 | t | $^3J_{4\text{-}H_{Ba},3,5\text{-}H_{Ca}} \cong 12$ Hz |
| 3-$H_{Ce}$ und 5-$H_{Ce}$ | 2 | 2.00 | 1.90 | d | $^2J_{3\text{-}H_{Ce},3\text{-}H_{Ca}} = {}^2J_{5\text{-}H_{Ce},5\text{-}H_{Ca}} \cong 12$ Hz |
| 3-$H_{Ca}$ und 5-$H_{Ca}$ | 2 | 2.53 | 2.10 | q | $^3J_{3,5\text{-}H_{Ca},4\text{-}H_{Ba}} = {}^3J_{3,5\text{-}H_{Ca},2,6\text{-}H_{Da}} = {}^2J_{3,5\text{-}H_{Ca},3,5\text{-}H_{Ce}} \cong 12$ Hz |
| -N-$CH_3$ | 3 | 2.75 | 2.72 | s | --- |
| 2-$H_{Da}$ und 6-$H_{Da}$ | 2 | 2.87 | 3.12 | t | $^2J_{2\text{-}H_{Da},2\text{-}H_{De}} = {}^2J_{6\text{-}H_{Da},6\text{-}H_{De}} = {}^3J_{2\text{-}H_{Da},3\text{-}H_{Ca}} = {}^3J_{6\text{-}H_{Da},5\text{-}H_{Ca}} \cong 12$ Hz |
| 2-$H_{De}$ und 6-$H_{De}$ | 2 | 3.52 | 3.40 (verdeckt) | d | $^2J_{2\text{-}H_{De},2\text{-}H_{Da}} = {}^2J_{6\text{-}H_{De},6\text{-}H_{Da}} \cong 12$ Hz |
| -$CH_2$- | 2 | 4.49 | 4.40 | s | --- |
| romat. | 10 | 6.68-6.8 | 6.59-6.73 | - | --- |
| rotonen | | 7.12-7.29 | 7.08-7.33 | - | --- |

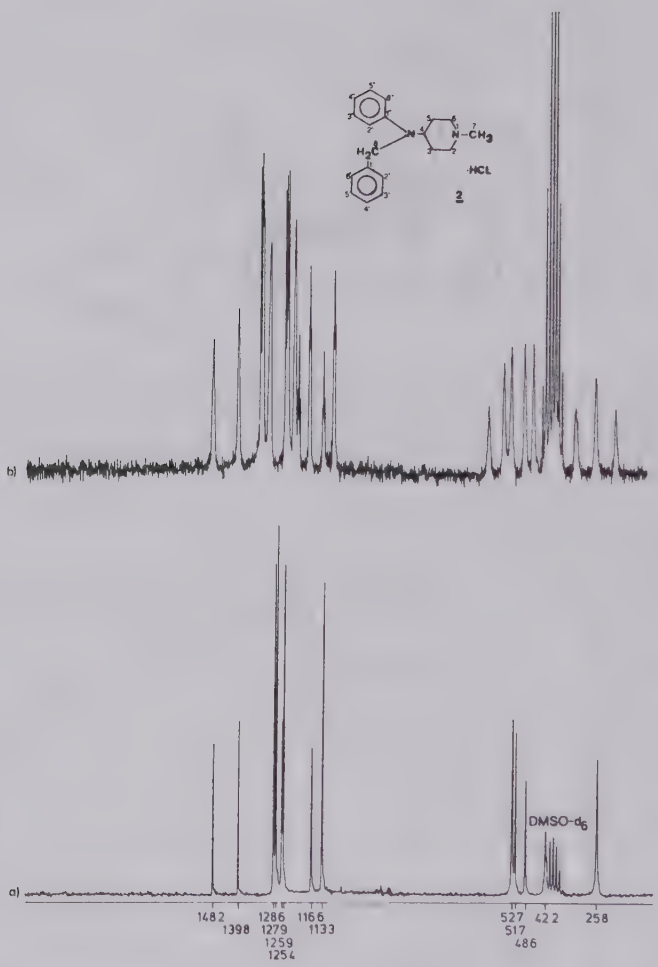



Abb.76a,b: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren von Bamipinhydrochlorid in DMSO-$d_6$

a) breitbandentkoppelt

b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

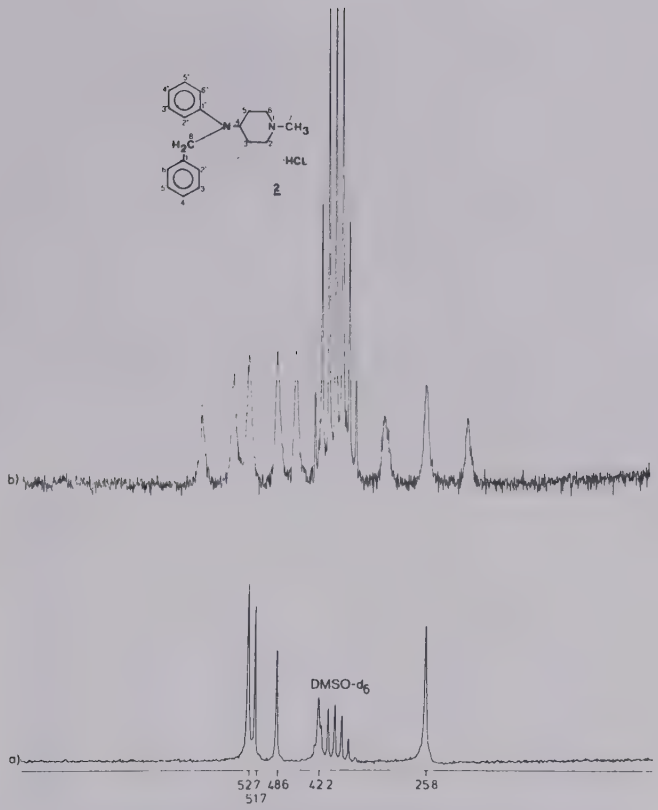



Abb.77a,b: a) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.76a)
b) gespreizter Aliphatenbereich von Abb.76b)

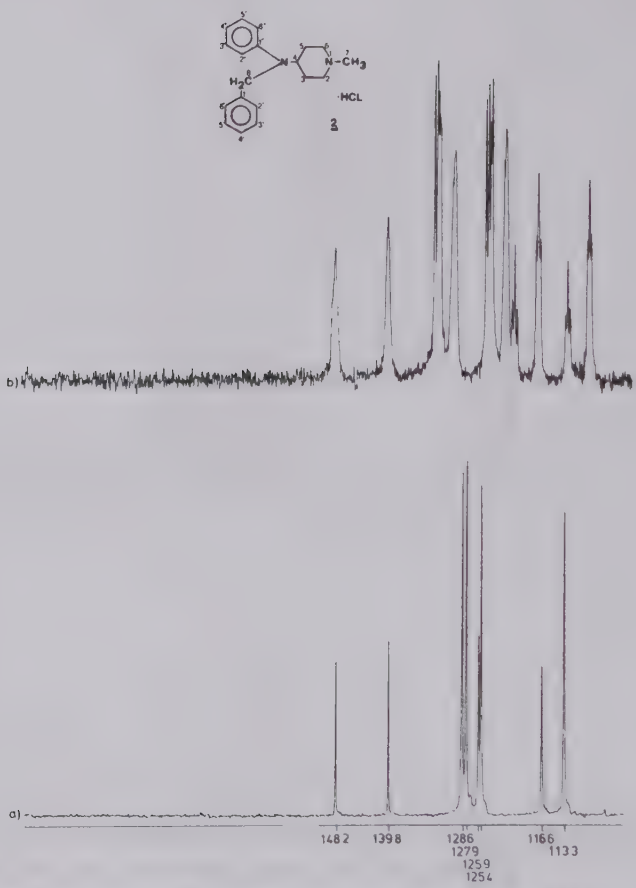



Abb.78a,b: a) gespreizter Aromatenbereich von Abb.76a)
b) gespreizter Aromatenbereich von Abb.76b)

Durch das $^{13}$C-NMR-Spektrum werden die im Protonenspektrum getroffenen Zuordnungen bestätigt. Der -I-Effekt des Stickstoffes im N-Methylpiperidinring führt zu einer Entschirmung und damit zu einer Tieffeldverschiebung der beiden äquivalenten Kohlenstoffe C-2 und C-6. Auf C-3 und C-5 wirkt sich dieser negative induktive Effekt des Piperidinstickstoffes nicht mehr aus. C-3 und C-5 absorbieren daher bei 25.8 ppm; die Hochfeldverschiebung beruht auf der Auswirkung der Van-der-Waals-Wechselwirkung mit den Methylenprotonen an C-8.
C-4 tritt dagegen, durch den benachbarten Anilinstickstoff entschirmt, bei 51.7 ppm in Resonanz. Die Methylgruppe, die durch den protonierten Stickstoff eine verminderte Abschirmung erfährt, erscheint im $^{13}$C-NMR-Spektrum bei 42.2 ppm als Quartett.

Tab. 39: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen der Verbindung 2 in $DMSO\text{-}d_6$

| Kohlenstoff | ppm-Werte in $DMSO\text{-}d_6$ | ppm-Werte durch Inkrementberechnung | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern | Anzahl der Kohlenstoffe bei den entsprechenden ppm-Werten aus alternierend gepulstem Doppelresonanzspektrum ohne Kern-Overhauser-Effekt |
|---|---|---|---|---|---|
| C-1" | 148.2 | 151.9 (a) | $S_m$ | --- | ein Kohlenstoffatom |
| C-1' | 139.8 | 141.5 (b) | $S_m$ | --- | ein Kohlenstoffatom |
| C-3",C-5" | 128.6 | 129.4 (a) | $D_d$ | $J_{C-3",H-3"}$ = $J_{C-5",H-5"}$ = 159 Hz<br>$^3J_{C-3",H-5"}$ = $^3J_{C-5",H-3"}$ = 8,5 Hz | zwei Kohlenstoffatome |
| C-3',C-5' | 127.9 | 128.6 (b) | $D_d$ | $J_{C-3',H-3'}$ = $J_{C-5',H-5'}$ = 162 Hz<br>$^3J_{C-3',H-5'}$ = $^3J_{C-5',H-3'}$ = 4,8 Hz | zwei Kohlenstoffatome |
| C-4' | 125.9 | 127.3 (b) | $D_m$ | $J_{C-4',H-4'}$ = 160 Hz | ein Kohlenstoffatom |
| C-2',C-6' | 125.4 | 127.1 (b) | $D_m$ | $J_{C-2',H-2'}$ = $J_{C-6',H-6'}$ = 160 Hz | zwei Kohlenstoffatome |
| C-4" | 116.6 | 116.9 (a) | $D_t$ | $J_{C-4",H-4"}$ = 163 Hz<br>$^3J_{C-4",H-2"}$ = $^3J_{C-4",H-6"}$ = 6,6 Hz | ein Kohlenstoffatom |
| C-2",C-6" | 113.3 | 112.78 (a) | $D_t$ | $J_{C-2",H-2"}$ / $J_{C-6",H-6"}$ = 159 Hz<br>$^3J_{C-2",H-4"}$ / $^3J_{C-6",H-4"}$ = 6,0 Hz | zwei Kohlenstoffatome |

Fortsetzung zu Tab.39:

| Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | ppm-Werte durch Inkrementberechnung | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern | Anzahl der Kohlenstoffe bei den entsprechenden ppm-Werten aus alternierend gepulstem Doppelresonanzspektrum ohne Kern-Overhauser-Effekt |
|---|---|---|---|---|---|
| C-2*, C-6* | 52.7 | --- | T | $J_{C-2,H_2-2}$ = $J_{C-6,H_2-6}$ = 135 Hz | zwei Kohlenstoffatome |
| C-4* | 51.7 | --- | $D_m$ | $J_{C-4,H-4}$ = 137 Hz | ein Kohlenstoffatom |
| C-8 | 48.6 | --- | T | $J_{C-8,H_2-8}$ = 132 Hz | ein Kohlenstoffatom |
| C-7 | 42.2 | --- | Q | $J_{C-7,H_3-7}$ = 137 Hz | ein Kohlenstoffatom |
| C-3*, C-5* | 25.8 | --- | T | $J_{C-3,H_2-3}$ } = 132 Hz<br>$J_{C-5,H_2-5}$ } | zwei Kohlenstoffatome |

(a) Die Zuordnung erfolgt mit Hilfe der Inkrementberechnung von Dimethylanilin[45].

(b) Die Zuordnung erfolgt mit Hilfe der Inkrementberechnung von Benzylalkohol[45].

*) Die Zuordnung der mit * markierten Signale erfolgt mit Hilfe der Vergleichssubstanz N-Methylpiperidin[44].

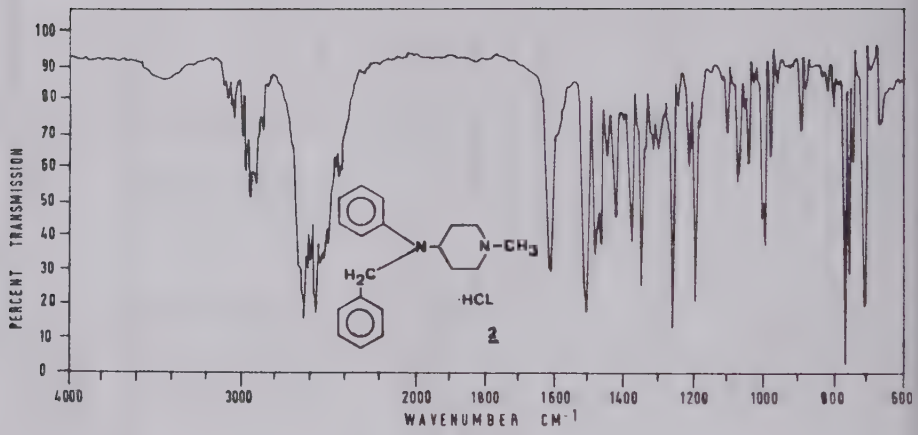



Abb.79: IR-Spektrum von 2 (KBr)

| | | |
|---|---|---|
| 3050 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{N-H}$ |
| 3040 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{Aryl-H}$, teilweise überlagert mit $\nu_{N-H}$ |
| 2960 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 2610 und 2590 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C-H}$ |
| 1610, 1500, 1480 und 1460 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C=C}$ aromat. |
| 1440 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1260 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C-N}$ |

Nitrierung von Bamipin

4,4 g Bamipinhydrochlorid werden in Teilen zu 200 mg in je 3 ml rauchende Salpetersäure (d= 1,51) eingetragen und auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Die Nitrierungsprodukte werden in Aceton aufgenommen und anschließend eingeengt.

Ad 3.2 Säulenchromatographische Trennung

4,4 g Bamipinhydrochlorid werden wie oben beschrieben nitriert und der Nitrierungsrückstand in möglichst wenig Aceton aufgenommen; das Lösungsmittel zieht man im Vakuum ab und adsorbiert den Nitrierungsrückstand an wenig Kieselgel 60. Die vereinigten Rückstände werden auf eine mit Dichlormethan angeschlämmte, naß gefüllte Kieselgel 60-Säule (ø 3,2 cm, Füllhöhe: 60 cm) aufgetragen und mit Fließmitteln steigender Polarität eluiert (600 ml Dichlormethan, je 300 ml Dichlormethan + Diethylether (50 + 50), Diethylether, Diethylether + Methanol (95 + 5), Diethylether + Methanol (50 + 50) und reines Methanol). Dabei erhält man 192 Fraktionen mit Volumina von 4-10 ml, die fortlaufend über DC kontrolliert und in entsprechender Weise vereinigt werden. Rein erhält man dabei die Substanzen 2a, 2b und 2i. 2c und 2d lassen sich vom Gemisch 2e/2f über eine mit Toluol angeschlämmte Kieselgel 60-Säule (ø 1,7 cm, Füllhöhe: 25 cm) abtrennen. 2g, 2h, 2j, 2k und 2l lassen sich durch präparative DC (PCS-Fertigplatten mit Schichtdicke 1 mm "Merck" Art. Nr. 13 895) rein darstellen. 2g/2h werden über präparative DC mit Fließmittel Toluol und 2i-2l mit dem Fließmittelgemisch Benzol + Ethylacetat (60 + 40) rein isoliert. Nicht zu trennen sind die Substanzen 2e/2f und 2m/2n, die sich aufgrund ihrer verschiedenen Substitution am Aromaten über die $^{1}$H-NMR-Spektren identifizieren lassen (vgl. Abb.84, 85 bzw. Abb.87, 88).

Ad. 3.3.2

Substanz 2a : Die aus nitriertem Bamipin isolierte Verbindung 2a liegt als gelbe Flüssigkeit vor. Die Mol.-Masse beträgt 198.

Tab.40: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 2a
Ionenquellentemperatur : 200°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 198 | 152 | 106 | 90 | 76 |
|---|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 45 | 100 | 35 | 15 | 70 |

Fragmentierung: vgl. S.121

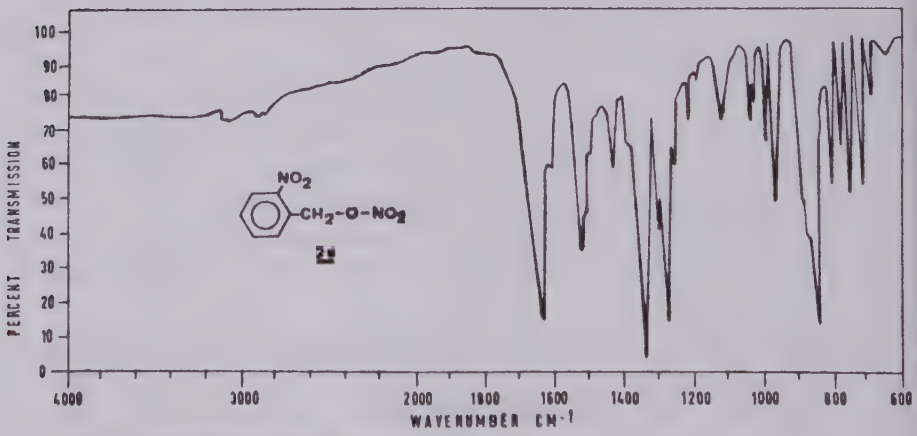



Abb.80: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 2a (KBr)

3100 $cm^{-1}$ : $\nu$ Aryl-H
2960 $cm^{-1}$ : $\nu$ C-H sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindu
1650 $cm^{-1}$ : $\nu$ asym. $O-NO_2$
1630, 1600 und 1500 $cm^{-1}$ : $\nu$ C=C aromat., teilweise überlagert mit $\nu$ asym. $O-NO_2$
1520 $cm^{-1}$ : $\nu$ asym. $C-NO_2$
1430 $cm^{-1}$ : $\delta$ C-H sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindu
1370 $cm^{-1}$ : $\nu$ sym. $C-NO_2$
1280 $cm^{-1}$ : $\nu$ sym. $O-NO_2$

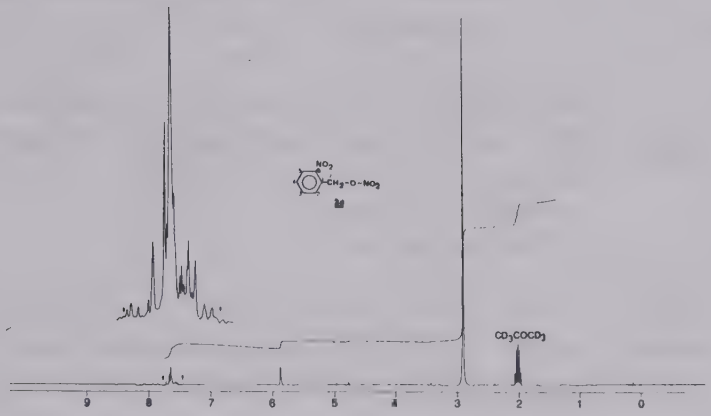



Abb.81a,b: 90 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 2a in Aceton-$d_6$

Tab.41: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der isolierten Verbindung 2a in Aceton-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität |
|---|---|---|
| zwei Protonen der $-CH_2-$ Gruppe | 5.98 | s |
| vier aromat. Protonen | 7.48-7.80 | ------ |

Substanz 2b: Schmelzpunkt, IR-, Massen-, $^1$H-NMR- und $^{13}$C-NMR-Spektren der Verbindung 2b stimmen mit den entsprechenden Spektren der bei der Nitrierung von Antazolin entstandenen Verbindung 1a überein; es liegt also 4-Nitrobenzylnitrat vor.

Substanz 2c: Die aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 2c besteht aus hellgelben Kristallen, die bei 120° schmelzen. Die Mol.-Masse beträgt 213.

Tab.42: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 2c
Ionenquellentemperatur : 90°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 213 | 167 | 121 | 75 |
|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 100 | 14,7 | 33,7 | 90 |

Fragmentierung: m/e = 213 ($M^{+\cdot}$), 167 ($M^+ - 46$), 121 ($M^+ - 2x46$) 75 ($M^+ - 3x46$).

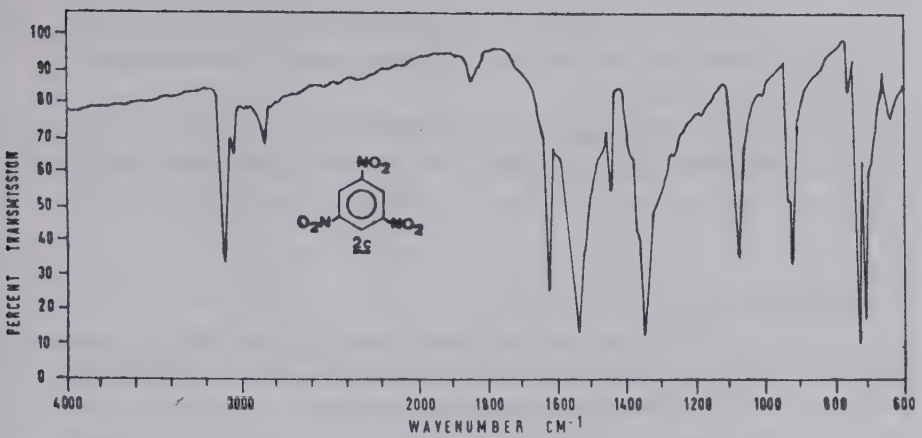



Abb.82: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 2c (KBr)

| | | |
|---|---|---|
| 3100 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{Aryl-H}$ |
| 1640, 1550 und 1450 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C=C\ aromat.}$ |
| 1540 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{asym.\ C-NO_2}$, teilweise überlagert mit $\nu_{C=C\ aromat.}$ |
| 1350 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 1450 $cm^{-1}$ | : | $\delta_{C-H}$ |
| 710 und 690 $cm^{-1}$ | : | $\gamma_{C-H}$, 1,3,5-trisubstituierter Aromat |

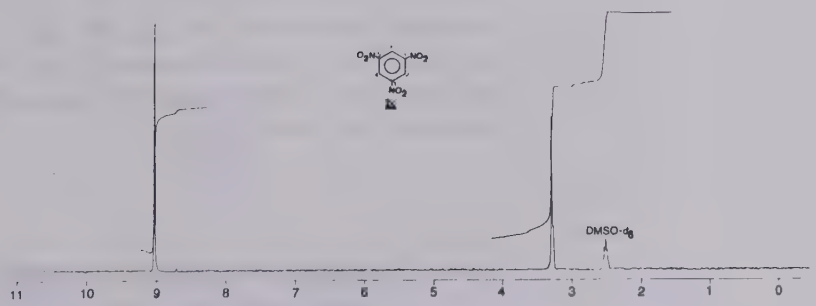



Abb.83: 90 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der isolierten Verbindung 2c in DMSO-$d_6$

Im Protonenspektrum (Abb.83) entspricht das Singulett bei 9.10 ppm den drei äquivalenten aromatischen Protonen des 1,3,5-Trinitrobenzols.
Schmelzpunkt, IR-, Massen- und $^1$H-NMR-Spektren der aus nitriertem Bamipin isolierten Verbindung 2c stimmen mit den entsprechenden Spektren von 1,3,5-Trinitrobenzol überein.

Substanz 2d: Schmelzpunkt, IR-, Massen, und $^1$H-NMR-Spektren der isolierten Verbindung 2d sind mit den entsprechenden Spektren der Vergleichssubstanz 1,3-Dinitrobenzol (2d') (vgl. Verbindung 1b der Antazolinnitrierung, S. 125-127) identisch.

Substanzgemisch 2e/2f: Die Verbindungen 2e und 2f fallen bei der Nitrierung von Bamipin im Gemisch an. 2e und 2f lassen sich präparativ nicht trennen. Der Molekülpeak (151) des Massenspektrums (vgl. Tab.29) deutet auf einen Mononitrobenzaldehyd hin. Die genauen Strukturen von 2e und 2f (p-bzw. m-substituierte Mononitrobenzaldehyde) ergeben sich durch Vergleich des $^1$H-NMR-Spektrums des bei der Nitrierung von Bamipin entstandenen Gemisches aus 2e und 2f (Abb.84a) mit den Protonenspektren der verschieden substituierten Mononitrobenzaldehyde (Abb.84b und c).

Abb.84a-c: 90 MHz-$^1$H-NMR-Spektren in Aceton-$d_6$

a) des aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Gemisches 2e/2f

b) der Vergleichssubstanz 2f' (3-Nitrobenzaldehyd)

c) der Vergleichssubstanz 2e' (4-Nitrobenzaldehyd)

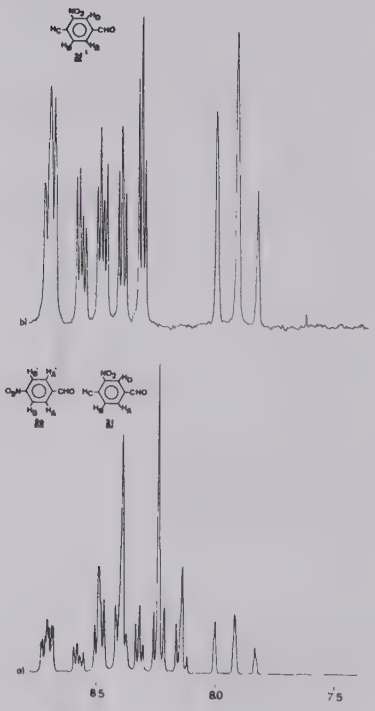



Abb.85a,b: a) gespreizter Aromatenbereich von Abb.84a)
b) gespreizter Aromatenbereich von Abb.84b)

Tab.43: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der im Gemisch 2e/2f aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Verbindung 2e (4-Nitrobenzaldehyd) in Aceton-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| $H_A$,$H_{A'}$ | 8.19 | dtd | $^3J_{H\text{-}A,H\text{-}B} = {}^3J_{H\text{-}A',H\text{-}B'} = 9$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}A,H\text{-}A'} \cong 2$ Hz<br>$^5J_{H\text{-}A,H\text{-}B'} = {}^5J_{H\text{-}A',H\text{-}B} < 1$ Hz |
| $H_B$,$H_{B'}$ | 8.44 | dtd | $^3J_{H\text{-}B,H\text{-}A} = {}^3J_{H\text{-}B',H\text{-}A'} = 9$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}B,H\text{-}B'} \cong 2$ Hz<br>$^5J_{H\text{-}B,H\text{-}A'} = {}^5J_{H\text{-}A,H\text{-}B'} < 1$ Hz |
| $H_E$ | 10.22 | s | --- |

Tab.44: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der im Gemisch 2e/2f aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Verbindung 2f (3-Nitrobenzaldehyd) in Aceton-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| $H_B$ | 7.92 | td | $^3J_{H\text{-}B,H\text{-}A} = {}^3J_{H\text{-}B,H\text{-}C} = 8$ Hz<br>$^5J_{H\text{-}B,H\text{-}D} < 1$ Hz |
| $H_A$ | 8.40 | dt | $^3J_{H\text{-}A,H\text{-}B} = 8$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}A,H\text{-}D} \cong 1$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}A,H\text{-}C} \cong 1$ Hz |
| $H_C$ | 8.54 | ddd | $^3J_{H\text{-}C,H\text{-}B} = 8$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}C,H\text{-}D} \cong 2$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}C,H\text{-}A} \cong 1$ Hz |
| $H_D$ | 8.73 | dt | $^4J_{H\text{-}D,H\text{-}C} \cong 2$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}D,H\text{-}A} \cong 1$ Hz<br>$^5J_{H\text{-}D,H\text{-}B} < 1$ Hz |
| $H_E$ | 10.20 | s | --- |

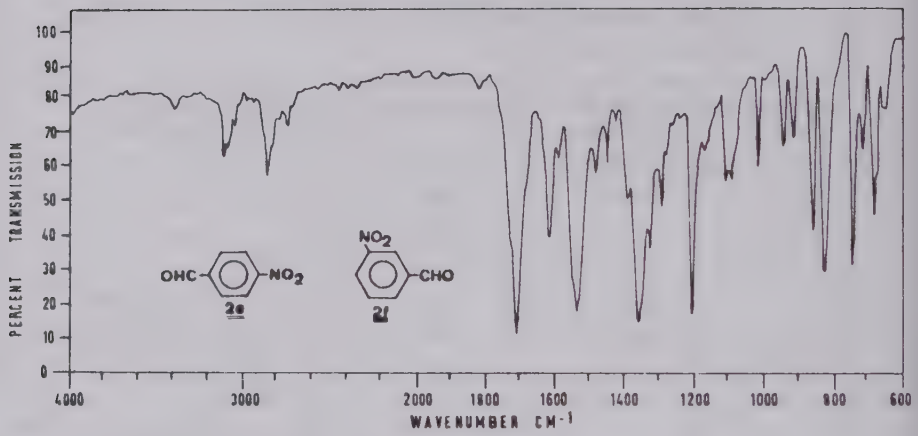



Abb.86: IR-Spektrum des aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Gemisches 2e/2f (KBr)

| | |
|---|---|
| 3080 $cm^{-1}$ | : $\nu_{Aryl-H}$ |
| 2840 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C-H}$ der Aldehydgruppe |
| 1705 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=O}$ |
| 1600, 1520 und 1450 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=C\ aromat.}$, teilweise überlagert mit $\nu_{C-NO_2}$ |
| 1520 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1360 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |

Die Adsorptionen des IR-Spektrums im Bereich zwischen 4000 und 1000 $cm^{-1}$ sind für die Vergleichssubstanzen 2e' (vgl. Abb.58) und 2f' identisch mit denen des aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Gemisches 2e/2f.

Substanz 2k: Die aus dem Nitrierungsrückstand von Bamipin isolierte Verbindung 2k besteht aus gelben Kristallen, die zwischen 128 und 134° schmelzen. IR- $^1$H-NMR-Spektren und Schmelzpunkt der isolierten Verbindung 2k sind mit denen von Pikrinsäure identisch (vgl. Abb.104 und 102). Bei der isolierten Verbindung 2k handelt es sich also um Pikrinsäure

**Substanzgemisch 2m/2n:** Nach der Behandlung von Bamipin mit rauchender Salpetersäure liegen die Spaltprodukte 2m und 2n im Gemisch vor.

Tab.45: Tabellarisches Massensprektrum des Gemisches 2m/2n
Ionenquellentemperatur : 200°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 167 | 121 | 104 | 76 |
|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 100 | 43 | 2 | 10 |

Fragmentierung: m/e = 167 ($M^{+\cdot}$), 121 ($M^+ - 46$), 104 ($M^+ - 46 - 17$), 76 ($M^+ - 46 - 17 - 28$).

Das Massenspektrum des Gemisches aus 2m und 2n ist mit dem einer Mononitrobenzoesäure identisch. Die Stellung der Substituenten im Molekül ergibt sich durch Vergleich des aufgenommenen $^1$H-NMR-Spektrums des bei der Nitrierung von Bamipin entstandenen Gemisches 2m/2n (Abb.87a) mit den $^1$H-NMR-Spektren der verschieden substituierten Mononitrobenzoesäuren[13].

Abb.87a-c: 90 MHz-$^1$H-NMR-Spektren in DMSO-$d_6$

a) des aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Gemisches 2m/2n

b) der Vergleichssubstanz 2n' (3-Nitrobenzoesäure)

c) der Vergleichssubstanz 2m' (4-Nitrobenzoesäure)

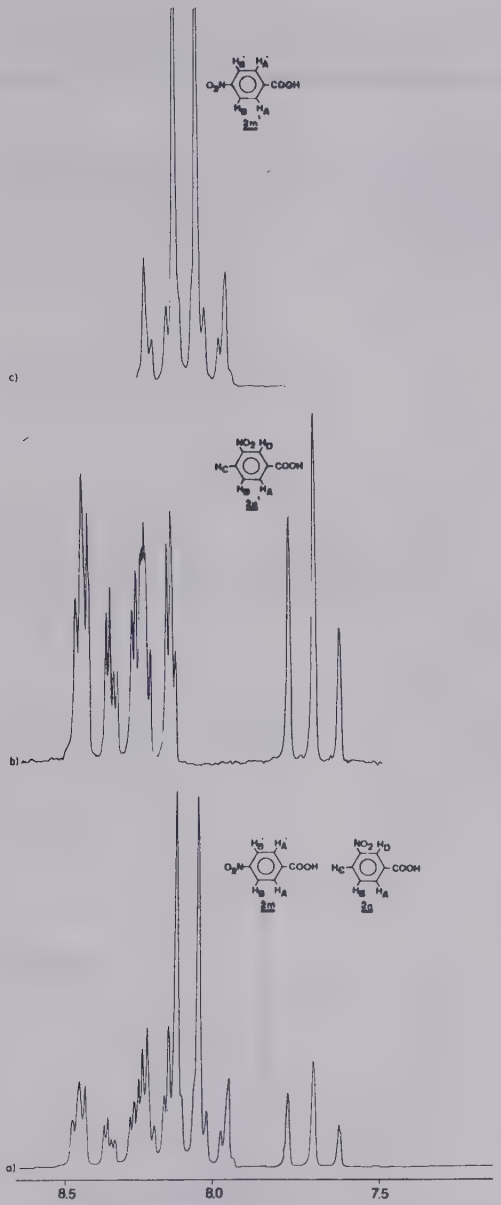



Abb.88a-c: a) gespreizter Aromatenbereich von Abb.87a)
b) gespreizter Aromatenbereich von Abb.87b)
c) gespreizter Aromatenbereich von Abb.87c)

Tab.46: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der im Gemisch 2m/2n aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Verbindung 2m (4-Nitrobenzoesäure) in DMSO-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| $H_A$,$H_{A'}$ | 8.00 | dtd | $^3J_{H\text{-}A',H\text{-}B'} = {}^3J_{H\text{-}A,H\text{-}B} = 6$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}A',H\text{-}A} \cong 2$ Hz<br>$^5J_{H\text{-}A',H\text{-}B} = {}^5J_{H\text{-}A,H\text{-}B'} < 1$ Hz |
| $H_B$,$H_{B'}$ | 8.20 | dtd | $^3J_{H\text{-}B',H\text{-}A'} = {}^3J_{H\text{-}B,H\text{-}A} = 6$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}B',H\text{-}B} \cong 2$ Hz<br>$^5J_{H\text{-}B',H\text{-}A} \cong {}^5J_{H\text{-}B,H\text{-}A'} < 1$ Hz |

Tab.47: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der im Gemisch 2m/2n aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Verbindung 2n (3-Nitrobenzoesäure) in DMSO-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| $H_B$ | 7.72 | td | $^3J_{H\text{-}B,H\text{-}A} = {}^3J_{H\text{-}B,H\text{-}C} = 8$ Hz<br>$^5J_{H\text{-}B,H\text{-}D} < 1$ Hz |
| $H_A$ | 8.24 | dt | $^3J_{H\text{-}A,H\text{-}B} = 8$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}A,H\text{-}C} = {}^4J_{H\text{-}A,H\text{-}D} \cong 1$ Hz |
| $H_C$ | 8.34 | ddd | $^3J_{H\text{-}C,H\text{-}B} = 8$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}C,H\text{-}D} \cong 2$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}C,H\text{-}A} \cong 1$ Hz |
| $H_D$ | 8.46 | dt | $^4J_{H\text{-}D,H\text{-}C} \cong 2$ Hz<br>$^4J_{H\text{-}D,H\text{-}A} \cong 1$ Hz<br>$^5J_{H\text{-}D,H\text{-}B} < 1$ Hz |

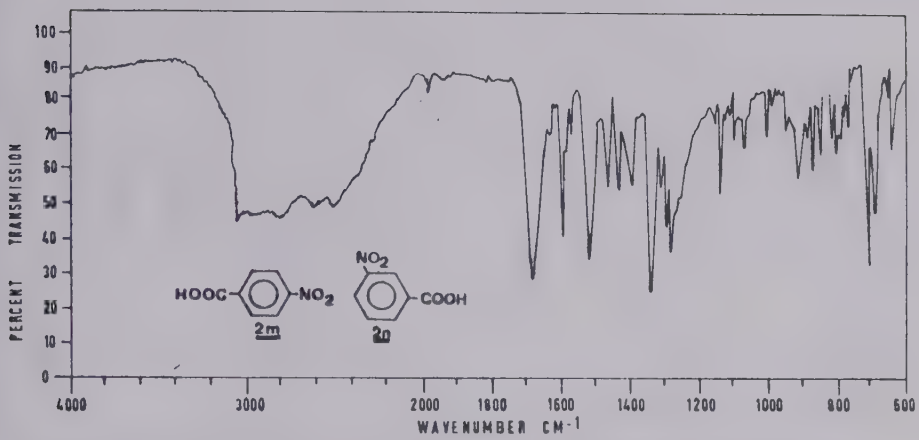



Abb.89: IR-Spektrum des aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Gemisches 2m/2n (KBr)

| | |
|---|---|
| 3100-2500 $cm^{-1}$ | : $\nu_{OH}$ |
| 1700 und 1690 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=O}$ |
| 1600, 1500 und 1480 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=C}$ aromat. |
| 1530 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1350 und 1310 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 1290 $cm^{-1}$ | : $\delta_{C-H}$ aromat. |

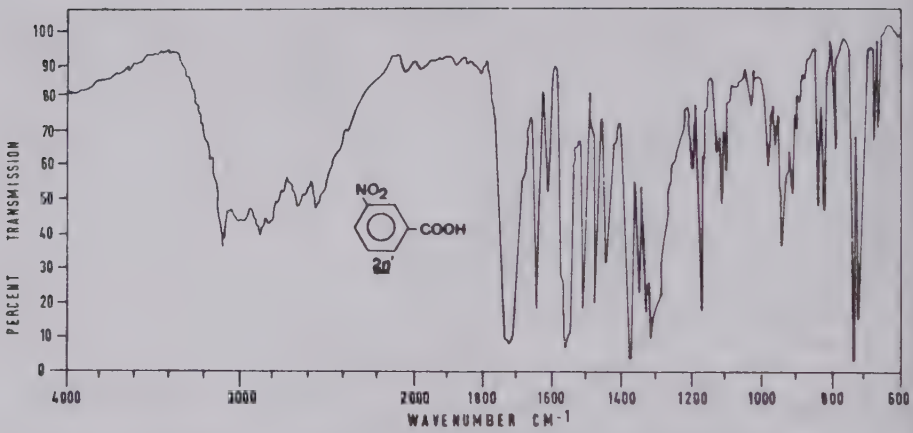



Abb.90: IR-Spektrum der Vergleichssubstanz 2n' (KBr)

| | |
|---|---|
| 3100-2500 $cm^{-1}$ | : $\nu_{OH}$ |
| 1720 und 1700 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=O}$ |
| 1650, 1600, 1500 und 1480 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=C\ aromat.}$ |
| 1545 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1380 und 1360 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 1290 $cm^{-1}$ | : $\delta_{C-H\ aromat.}$ |

Im IR-Spektrum sind die Absorptionen zwischen 4000 und 1000 $cm^{-1}$ für die Vergleichssubstanzen 2m' bzw. 2n' (Abb.90) identisch mit denen des aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Gemisches 2m/2n (Abb.89).

Ad 3.3.3

Substanz 2g: Die aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 2g besteht aus hellgelben Kristallen, deren Schmelzpunkt 147° beträgt. Der $R_f$-Wert in verschiedenen Lösungsmitteln, Schmelzpunkt, Massen- und $^1$H-NMR-Spektren sind mit denen der bei der Nitrierung von Antazolin entstandenen Substanz 1g identisch (Massenspektrum vgl. Tab.34).

Substanz 2h: Die aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 2h liegt als gelbes Oel vor. Die Mol.-Masse beträgt 363. Da die Nitramingruppe instabil ist erhält man bei der Verbindung 2h wie bei den entsprechenden Tetranitroanilinderivaten 1c, 1f und 1g (vgl. S. 144) durch Abspalten der $NO_2$-Gruppe aus der Nitramingruppe keinen Molekülpeak. Das gut erkennbare Signal mit der höchsten Massenzahl (317) entspricht dann einem Fragmention eines Reaktionsproduktes des thermischen Abbaues der Substanz vor der Ionisation.

Tab.48: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Substanz 2h
Ionenquellentemperatur : 250°C
Elektronenenergie : 80 eV

| m/e | 317 | 271 | 225 | 149 | 103 |
|---|---|---|---|---|---|
| relative Intensität % | 1 | 1 | 7 | 100 | 54 |

Fragmentierung: m/e = 317 ($M^+$ - 46), 271 ($M^+$ - 2x46), 225 ($M^+$ - 3x46), 149 ($M^+$-3x46-76), 103 ($M^+$ - 4x46 - 76).

Die Struktur der aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Verbindung 2h (N,2,4-Trinitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin kann durch MS (Tab.48) und durch Aufnahme des Protonenspektrums von 2g/2h (Abb.91) bewiesen werden. N,2,4-Trinitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin lässt sich als Zwischenstufe bei der Bildung des Nitrierungsproduktes N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin (2g) erklären. Durch Abspalten von Methylpiperidin aus dem Bamipinmolekül entsteht unter dem Einfluss von rauchender Salpetersäure zuerst 2h, aus dem durch weitere Nitrierung 2g hervorgeht. N,2,4-Trinitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin (2h) kann auch als Zwischenprodukt bei der Synthese von N,2,4,6-Tetranitro-N-(4-nitrobenzyl)-anilin nachgewiesen werden.

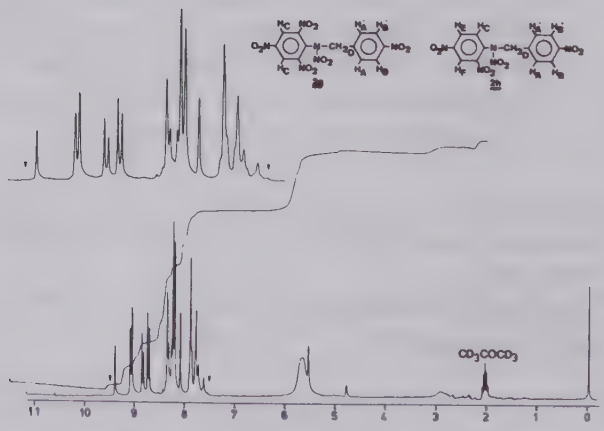



Abb.91: 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum des aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierten Gemisches 2g/2h in Aceton-$d_6$

Tab.49: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der Verbindung 2g im isolierten Gemisch 2g/2h und Vergleich mit Verbindung 1g (Abb.68, S.140) in Aceton-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ Verb. 2g | Verb. 1g | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|---|
| zwei $H_D$ | 5.57 | 5.52 | s | --- |
| $H_A$,$H_{A'}$ | 7.82 | 7.65 | dt | $^3J_{H-A,H-B}=^3J_{H-A',H-B'}$= 9 Hz<br>$^4J_{H-A,H-A'}$= 2,5 Hz |
| $H_B$,$H_{B'}$ | 8.29 | 8.23 | dt | $^3J_{H-B,H-A}=^3J_{H-B',H-A'}$= 9 Hz<br>$^4J_{H-B,H-B'}$= 2,5 Hz |
| $H_C$ | 9.40 | 9.35 | s | --- |

Tab.50: Zuordnung der $^1$H-Resonanzen der Verbindung 2h im isolierten Gemisch 2g/2h in Aceton-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in Aceton-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| zwei $H_D$ | 5.67 | s | --- |
| $H_A$,$H_{A'}$ | 7.82 | dt | $^3J_{H-A,H-B}=^3J_{H-A',H-B'}$= 9 Hz<br>$^4J_{H-A,H-A'}$= 2,5 Hz |
| $H_C$ | 8.17 | d | $^3J_{H-C,H-E}$= 9 Hz |
| $H_B$,$H_{B'}$ | 8.29 | dt | $^3J_{H-B,H-A}=^3J_{H-B',H-A'}$= 9 Hz<br>$^4J_{H-B,H-B'}$= 2,5 Hz |
| $H_E$ | 8.79 | dd | $^3J_{H-E,H-C}$= 9 Hz<br>$^4J_{H-E,H-F}$= 2,5 Hz |
| $H_F$ | 9.07 | d | $^4J_{H-F,H-E}$= 2,5 Hz |

Ad 3.3.4

Substanz 2i: Die aus dem Nitrierungsrückstand von Bamipin isolierte Verbindung 2i besteht aus hellgelben Kristallen, Schmp. 185°.- $C_{11}H_{11}N_7O_{10}$ (401,2) Ber. C 32,9 H 2,74 N 24,4 Gef. C 33,5 H 2,88 N 24,6.- Im Massenspektrum fehlt der Molekülpeak, denn vor der Ionisation erfolgt die Abspaltung zweier NO-Gruppen (m/e 341). Das gut erkennbare Signal mit der höchsten Massenzahl entspricht also einem Reaktionsprodukt des thermischen Abbaues der Substanz vor der Ionisation.

Tab.51: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 2i
Ionenquellentemperatur : 200°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 341 | 311 | 265 | 228 | 198 | 129 | 83 | 56 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| relative Intensität% | 1,4 | 10 | 2,7 | 14 | 4 | 5 | 10 | 100 |

Fragmentierung: m/e = 341 ($M^+$ - 2x30), 311 ($M^+$ - 3x30), 265 ($M^+$ - 3x30 - 46), 228 (Pikramid), 198 ($C_6H_4N_4O_6^+$ - 30), 129 (Nitropiperidin), 83 ($C_5H_9N_2O_2^+$ - 46), 56 ($C_4H_8^+$).

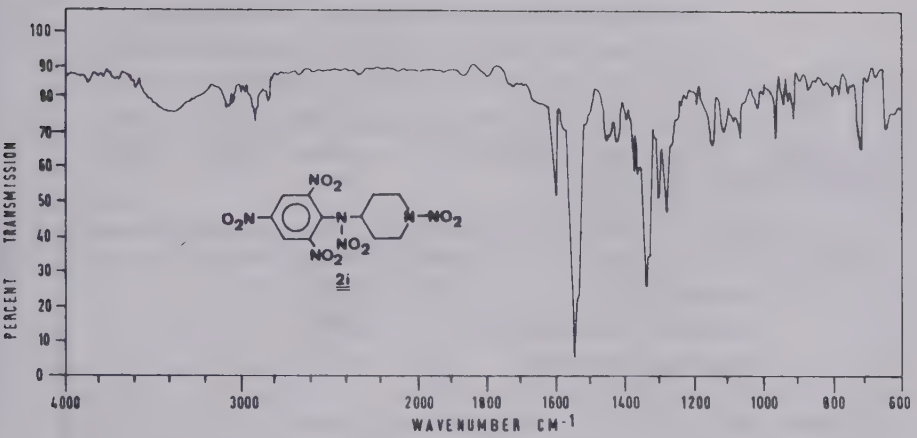



Abb.92: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 2i (KBr)

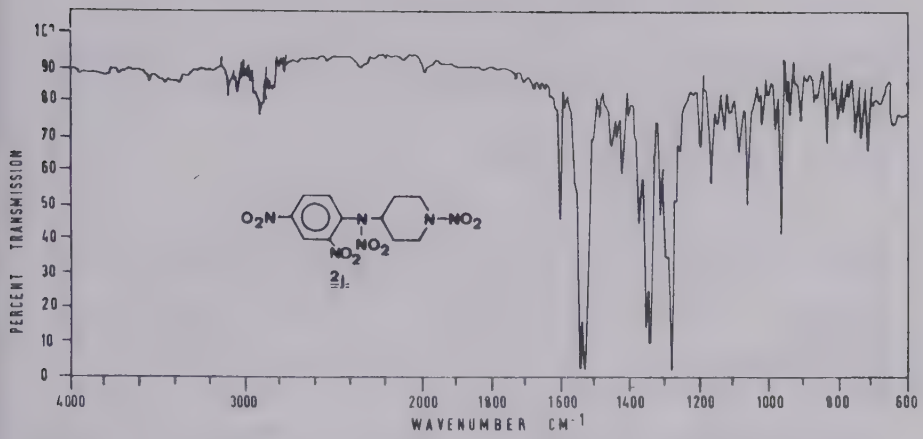
| | |
|---|---|
| 3080 $cm^{-1}$ | : $\nu_{Aryl-H}$ |
| 2900 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C-H}$ |
| 1600, 1540 und 1430 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=C}$ aromat., teilweise überlagert mit $\nu_{asym.C-NO_2}$ |
| 1550 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ N-NO_2}$ |
| 1540 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1340 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 1290 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ N-NO_2}$ |

Substanz 2j: Die aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 2j besteht aus dunkelgelben Kristallen, Schmp. 175-177°.- $C_{11}H_{12}N_6O_8$ (356).-
Im Massenspektrum fehlt der Molekülpeak. Das gut erkennbare Signal mit der höchsten Massenzahl (m/e 340) entspricht dem Fragmention eines Reaktionsproduktes des thermischen Abbaues der Substanz vor der Ionisation.

Tab.52: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 2j
Ionenquellentemperatur : 200°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 340 | 310 | 264 | 183 | 129 | 83 | 56 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| relative Intensität% | 4 | 6 | 20 | 34 | 18 | 28 | 100 |

Fragmentierung: m/e = 340 ($M^+$ - 16), 310 ($M^+$ - 46), 264 ($M^+$ - 2x46), 183 (Dinitroanilin), 129 (Nitropiperidin), 83 ($C_5H_9N_2O_2^+$ - 46), 56 ($C_4H_8^+$).




2j

Abb.93: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 2j (KBr)

| | |
|---|---|
| 3040 $cm^{-1}$ | : $\nu_{Aryl-H}$ |
| 2900 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C-H}$ |
| 1600, 1530 und 1420 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=C\ aromat.}$, teilweise überlagert mit $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1550 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ N-NO_2}$ |
| 1520 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1350 und 1340 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 1300 und 1290 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ N-NO_2}$ |

Substanz 21: Die aus dem Bamipinnitrierungsrückstand isolierte Verbindung 21 besteht aus hellgelben Kristallen, Schmp. 152-154°.- $C_{12}H_{15}N_7O_{11}$ (433).- Im Massenspektrum fehlt der Molekülpeak. Das Fragmention mit der höchsten Massenzahl (m/e 370) entspricht der Molekülmasse des Kations der Verbindung 21.

Tab.53: Tabellarisches Massenspektrum der isolierten Verbindung 21
Ionenquellentemperatur : 200°C
Elektronenenergie : 70 eV

| m/e | 370 | 324 | 309 | 228 | 198 | 168 | 122 | 98 | 72 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| relative Intensität% | 10 | 13 | 2 | 3 | 2 | 2 | 2 | 22 | 100 |

Fragmentierung: m/e = 370 ($M^+$), 324 ($M^+$ - 46), 309 ($M^+$ - 46 - 15) 228 (Pikramid), 198 ($C_6H_4N_4O_6^+$ - 30), 168 ($C_6H_4N_4O_6^+$ - 2x30), 122 ($C_6H_4N_4O_6^+$ - 2x30 - 46), 98 (Methylpiperidin), 72 ($C_6^+$).

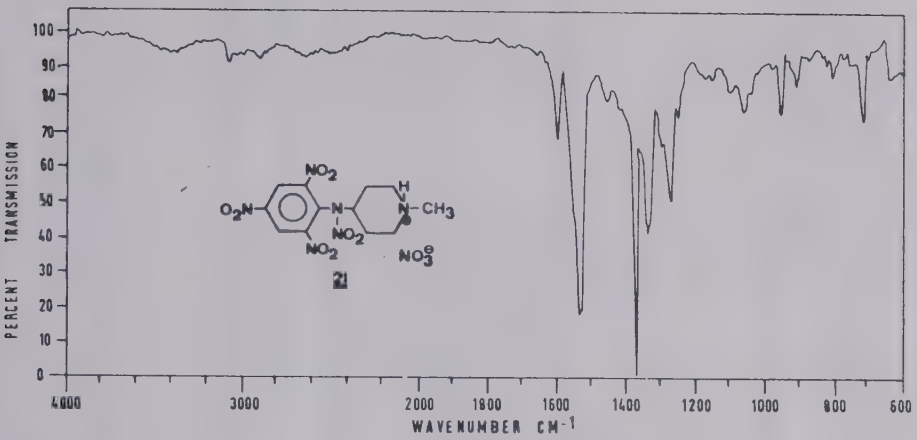



Abb.94: IR-Spektrum der isolierten Verbindung 21 (KBr)

| | |
|---|---|
| 3040 $cm^{-1}$ | : $\nu_{Aryl-H}$ |
| 1620, 1500 und 1480 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=C\ aromat.}$, teilweise überlagert mit $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1550 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ N-NO_2}$ |
| 1540 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1380 $cm^{-1}$ | : $\nu_{Nitrat}$ |
| 1340 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 1290 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ N-NO_2}$ |

Ad 4.1.2 und 4.1.3

Tabellarische Anordnung der molaren Extinktionen und der Extinktionskoeffizienten der nitrierten Arzneistoffe und der einzelnen Spaltprodukte in Aceton unter Zugabe von x µl 0,5N ethanolischer Kalilauge (Merck) bzw. 0,02N ethanolischer Kalilauge

Tab.54: Gesamtnitrierungsrückstand von Antazolinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.16)

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol. KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε): nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | --- | --- | --- |
| 5 | 1,0 | 360 (S) | 425 (S) | |
| 5 | 4,0 | 360 (1,49/ 6 780) | 425 (1,39/ 6 300) | 510 (S) |
| 5 | 9,0 | 360 (1,63/ 7 400) | 430 (1,43/ 6 500) | 525 (1,02/ 4 600) |
| 5 | 15,0 | 360 (1,89/ 8 600) | 430 (1,64/ 7 450) | 530 (1,06/ 4 800) |
| 5 | 20,0 | --- | 410 (S) | 550 (S) |

Tab.55: Substanz 1c aus nitriertem Antazolinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.18)

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol. KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε): nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | --- | 400 (S) | |
| 5 | 1,0 | --- | 440 (0,57/ 11 400) | 540 (0,28/ 5 600) |
| 5 | 5,0 | --- | 460 (1,49/ 29 800) | 540 (0,78/ 15 600) |
| 5 | 5,8 | --- | 460 (1,12/ 22 400) | 540 (S) |
| 5 | 6,0 | --- | --- | 540 (0,97/ 19 400) |
| 5 | 6,2 | Zersetzung | --- | --- |
| 5 | 7,0 | Zersetzung | --- | --- |

Tab.56: Substanz 1e aus nitriertem Antazolinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.17)

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol. KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε): nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | --- | 400 (0,46 9 200) | |
| 5 | 1,0 | --- | 400 (0,66/ 13 200) | 510 (0,47/ 9 400) |
| 5 | 3,0 | --- | 400 (0,79/ 15 800) | 510 (0,66/ 13 200) |
| 5 | 4,0 | --- | 425 (1,66/ 33 200) | 490 (S) |
| 5 | 5,0 | --- | 425 (1,35/ 27 000) | 500 (S) |
| 5 | 10,0 | --- | Zersetzung | Zersetzung |

Tab.57: Substanz 1f aus nitriertem Antazolinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.19)

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol. KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε): nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | --- | --- | --- |
| 5 | 3,0 | --- | 450 (1,02/ 20 400) | 540 (0,51/ 10 200) |
| 5 | 8,5 | --- | 420 (S) | 540 (0,95/ 19 000) |
| 5 | 9,5 | --- | 420 (S) | 540 (0,75/ 15 000) |
| 5 | 10,5 | --- | 400 (S) | 525 (S) |

Tab.58: Substanz 1g aus nitriertem Antazolinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.20)

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε): nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | --- | --- | --- |
| 5 | 2,5 | --- | 450 (0,87/ 17 400) | 540 (0,45/ 9 000) |
| 5 | 7,0 | --- | 450 (0,81/ 16 200) | 540 (S) |
| 5 | 7,2 | --- | --- | 540 (0,72/ 14 400) |
| 5 | 7,5 | --- | 490 (0,65/ 13 000) | 530 (0,60/ 12 000) |
| 5 | 10,5 | --- | 490 (S) | --- |

Tab.59: Gesamtnitrierungsrückstand von Bamipinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.22)

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol. KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε): nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | --- | 440 (S) | --- |
| 5 | 3,0 | 360 (0,80/ 3 800) | 440 (0,80/ 3 800) | 525 (0,48/ 2 300) |
| 5 | 4,0 | 365 (0,88/ 4 200) | 440 (1,12/ 5 350) | 525 (0,73/ 3 500) |
| 5 | 5,0 | 365 (1,18/ 5 600) | 450 (1,59/ 7 600) | 535 (1,48/ 7 050) |
| 5 | 7,0 | 365 (1,50/ 7 150) | 450 (1,55/ 7 400) | 535 (2,04/ 9 700) |
| 5 | 400,0 | --- | --- | --- |

Tab.60: Substanz 2c aus nitriertem Bamipinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.23)

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε): nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | --- | 410 (0,067/ 1 350) | |
| 5 | 3,0 | --- | 450 (1,39/ 27 800) | 565 (0,70/ 14 000) |
| 5 | 3,5 | --- | --- | 515 (1,60/ 32 000) |
| 5 | 4,0 | --- | --- | 515 (1,38/ 27 600) |
| 5 | 6,0 | --- | 420 (S) | 520 (S) |

Tab.61: Substanz 2d aus nitriertem Bamipinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.27)
(2d ist identisch mit der aus dem Nitrierungsrückstand von Antazolinhydrochlorid isolierten Verbindung 1b)

| Stammlösung [ml] | 0,02N ethanol. KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε): nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | 360 (S) | | |
| 5 | 200,0 | 355 (0,515/ 9 900) | 575 (0,92/ 17 700) | 690 (0,08/ 1 550) |
| 5 | 900,0 | 355 (0,60/ 10 200) | 575 (0,80/ 13 600) | 690 (0,12/ 2 050) |
| 5 | 2000,0 | 355 (0,395/ 5 650) | 565 (0,58/ 8 300) | 690 (0,17/ 2 450) |
| 5 | 4000,0 | 355 (0,30/ 3 350) | 565 (0,28/ 3 100) | 690 (S) |

Substanz 2g aus nitriertem Bamipinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.20)

Die aus nitriertem Bamipinhydrochlorid isolierte Verbindung 2g ist identisch mit der aus dem Nitrierungsrückstand von Antazolin isolierten Verbindung 1g (vgl. Tab. 58)

Substanz 2h aus nitriertem Bamipinhydrochlorid

Die Verbindung 2h wurde in geringer Menge rein aus dem Nitrierungsrückstand von Bamipinhydrochlorid isoliert; deshalb können bei dieser Substanz keine ε-Werte angegeben werden. Wie erwartet erhält man nach der Behandlung der acetonigen Lösung der Substanz 2h mit ethanolischer Kalilauge Maxima bei 360, 540 und 680 nm. Diese Absorptionen sprechen für das Vorliegen des auf S.104 beschriebenen Gleichgewichtes zwischen 10a und 10b.

Tab.62: Substanz 2i aus nitriertem Bamipinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.24)

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol. KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε) : nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | --- | --- | --- |
| 5 | 1,0 | --- | 450 (0,85/ 17 000) | 520 (0,43/ 8 600) |
| 5 | 5,2 | --- | 450 (1,10/ 22 000) | 520 (0,83/ 16 600) |
| 5 | 5,8 | --- | 450 (0,70/ 13 400) | 515 (1,00/ 20 000) |
| 5 | 6,0 | --- | --- | 515 (1,10/ 22 000) |
| 5 | 20,0 | --- | 420 (S) | 525 (0,61/ 12 150) |

Tab.63: Substanz 2j aus nitriertem Bamipinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.26)

| Stammlösung [ml] | 0,02N ethanol KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε) : nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | 360 (S) | --- | --- |
| 5 | 90,0 | 360 (0,41/ 8 050) | 550 (0,73/ 14 350) | 680 (0,10/ 2 000) |
| 5 | 100,0 | 360 (0,42/ 8 250) | 540 (0,80/ 15 700) | 680 (0,08/ 1 600) |
| 5 | 1000,0 | 360 (0,39/ 6 500) | 530 (0,62/ 10 350) | 680 (S) Zersetzung |
| 5 | 4000,0 | --- | 530 (0,36/ 4 000) | 680 (S) Zersetzung |

Tab.64: Substanz 2k aus nitriertem Bamipinhydrochlorid

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol. KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε) : nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | 3,0 | 395 (0,98/ 19 650) | 500 (0,40/ 8 100) | --- |

Tab.65: Substanz 21 aus nitriertem Bamipinhydrochlorid (s. Hauptteil Abb.25)

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol. KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε) : nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | 360 (S) | --- | --- |
| 5 | 4,2 | --- | 450 (1,00/ 20 000) | 525 (0,50/ 10 000) |
| 5 | 5,8 | --- | 425 (S) | 525 (1,02/ 20 400) |
| 5 | 6,0 | --- | 410 (S) | 540 (0,95/ 19 000) |
| 5 | 100,0 | --- | --- | 540 (0,85/ 16 700) |

Tab.66: Substanz 3 (Tetryl) (s. Hauptteil Abb.21)

| Stammlösung [ml] | 0,5N ethanol. KOH [µl] | $\lambda_{max}$ (ε): nm | | |
|---|---|---|---|---|
| 5 | --- | --- | --- | --- |
| 5 | 3,0 | --- | 450 (1,22/ 24 400) | 525 ( 0,61/ 12 200) |
| 5 | 6,0 | --- | 450 (0,90/ 18 000) | 525 (0,75/ 15 000) |
| 5 | 6,5 | --- | 450 (0,78/ 15 600) | 525 (0,79/ 15 800) |
| 5 | 10,0 | --- | 425 (S) | 530 (1,10/ 22 000) |
| 5 | 50,0 | --- | 425 (S) | 525 (S) |

Herstellung der Stammlösungen in den Tabellen 54 bis 66:

a) Die Stammlösungen von 1b, 1c, 1e, 1f, 2c, 2d, 2i, 2j, 2k, 2l bzw. von Tetryl erhält man durch Auflösen von 0,5 mmol der entsprechenden Substanz, d.h. 0,84 mg 1b (≙2d), 2,04 mg 1c, 1,14 mg 1e, 2,04 mg 1f bzw. 1g(≙2g), 1,07 mg 2c, 2,01 mg 2i, 1,78 mg 2j, 1,15 mg 2k, 2,17 mg 2l bzw. 1,44 mg Tetryl in Aceton und Auffüllen auf 100,0 ml ($c = 0{,}5 \times 10^{-4}$ mol/l). 5 ml der jeweiligen acetonigen Stammlösung werden mit der entsprechenden Menge Lauge versetzt und sofort zur Messung gebracht.

b) Die Stammlösungen der elektronenspektroskopischen Untersuchungen von nitriertem Antazolin- bzw. (Bamipin-) hydrochlorid erhält man durch Eintragen von 66,6 mg Antazolin- bzw. (Bamipin-)hydrochlorid in 1 ml rauchende Salpetersäure und Eindampfen zur Trockne. Der Rückstand wird mit Aceton auf 100,0 ml aufgefüllt. 10,0 ml dieser acetonigen Lösung werden wieder mit Aceton auf 100,0 ml aufgefüllt. Daraus ergibt sich für die Stammlösung des Nitrierungsrückstandes von Antazolinhydrochlorid eine Konzentration von $c = 0{,}22 \times 10^{-3}$ mol/l (bzw. für den Nitrierungsrückstand von Bamipinhydrochlorid eine Konzentration von $c = 0{,}21 \times 10^{-3}$ mol/l).

Ad 4.2.1

a) Pikramid (1e), s. Exp. Teil S.129-132.

b) MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Addukt von Pikramid (4)

Darstellung:

228 mg (1 mmol) Pikramid werden in 8 ml Aceton gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 2,2 ml 0,5N (1 mmol) ethanolischer Kalilauge versetzt. Nach vierstündigem Rühren fällt man das MEISENHEIMER-Salz mit über Natriumsulfat getrocknetem und über basischem Aluminiumoxid peroxidfrei gemachtem Diethylether aus. Man wäscht das orangerote MEISENHEIMER-Salz zunächst mit Aceton und dann mit Diethylether aus. Das MEISENHEIMER-Salz ist beständig in Diethylether. An der Luft zersetzt es sich schnell. Nach dem Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid und Paraffinschnitzel erhält man das orangerote MEISENHEIMER-Salz von Pikramid, Ausb.: 353 mg (92% d.Th.).

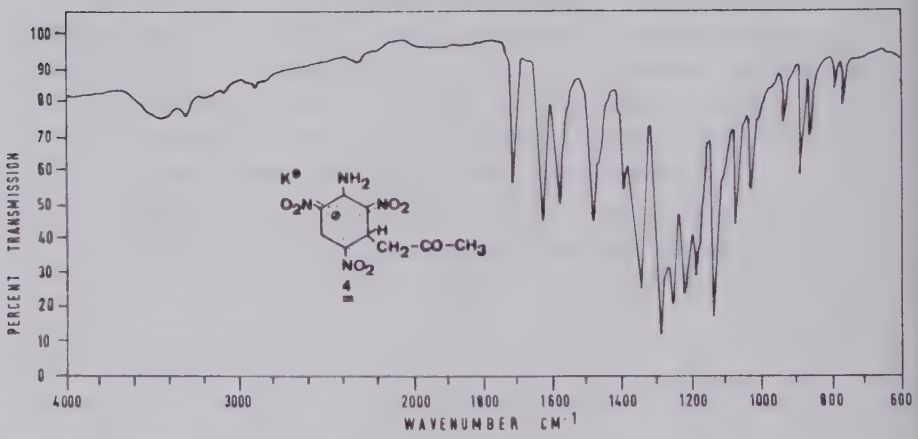



Abb.95: IR-Spektrum von 4 (KBr)

| | | |
|---|---|---|
| 3420 und 3300 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{N-H'}$ sehr schwach ausgebildet, da teilweise Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit der o-Nitrogruppe |
| 2900 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung (sehr schwach) |
| 1720 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{C=O}$ |
| 1620 $cm^{-1}$ | : | $\delta_{N-H}$ |
| 1590 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1450 und 1430 $cm^{-1}$ | : | $\delta_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1380 und 1330 $cm^{-1}$ | : | $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |

Ad 4.2.1.2

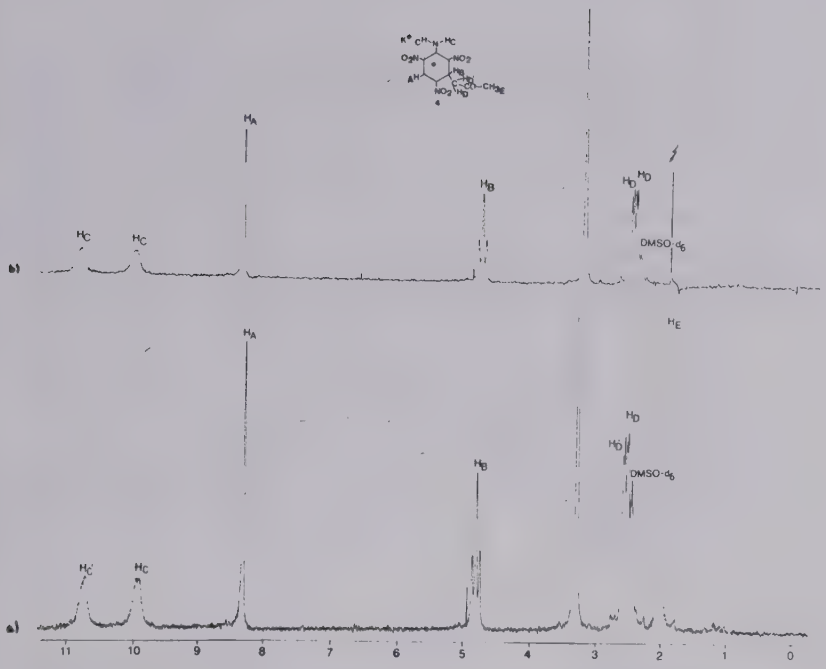



Abb.96a,b: 90 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum der MEISENHEIMER-Verbindung von Pikramid 4 in DMSO-$d_6$

a) $^1$H-NMR-Spektrum

b) selektives Entkopplungsexperiment; $CH_3$-Gruppe selektiv entkoppelt

Aus den selektiven Entkopplungsexperimenten der MEISENHEIMER-Verbindung 4 (Abb.96) ergibt sich, dass die Aufspaltung der Methylengruppe des Acetonylrestes in ein Dublett von Dubletts nicht auf der Kopplung mit der Methylgruppe beruht. Die Inäquivalenz der beiden Protonen der Methylengruppen lässt sich durch Feldeffekt erklären (vgl. S.66).

Ad 4.2.2

a) Tetryl (N-Methyl-N,2,4,6-tetranitroanilin) (3)
Darstellung nach Lit.[16]:
In 5 ml eisgekühlte rauchende Salpetersäure (d=1,51) lässt man unter Rühren tropfenweise 1,0 g Dimethylanilin einfliessen. Die Mischung wird auf dem Wasserbad erwärmt und eingedampft. Den Rückstand raucht man zweimal mit je 5 ml rauchender Salpetersäure und schliesslich zweimal mit je 5 ml Wasser ab. Der Rückstand der Nitrierung von Dimethylanilin wird anschliessend dreimal mit je 20 ml Ethanol 99% ausgekocht, der Auszug filtriert und das Ethanol 99% am Rotationsverdampfer abgezogen. Den erhaltenen Rückstand kristallisiert man aus 200 ml Wasser um. Gelbe Blättchen, Schmp. 128° (aus Wasser), Ausb.: 1,28 g (52% d. Th.).-
$C_7H_5N_5O_8$ (287,2) Ber. C 29,3 H 1,74 N 24,4 Gef. C 29,6 H 1,89 N 24,62.

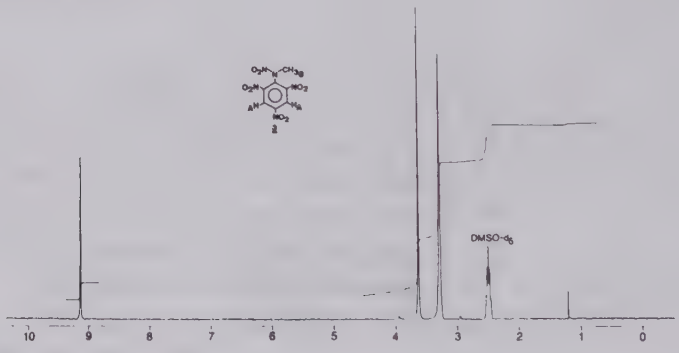



Abb.97: 90 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum von Tetryl (3) in DMSO-$d_6$

Tab. 67: Zuordnung der $^{1}H$-Resonanzen der Verbindung 3 in DMSO-$d_6$

| zugeordnetes Proton | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| drei $H_B$ | 3.64 | s | --- |
| zwei $H_A$ | 9.10 | s | --- |

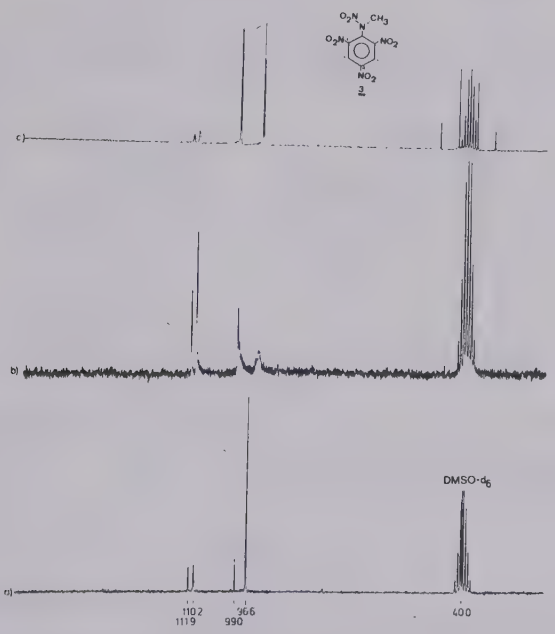



Abb.98a-c: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren von Tetryl (3) in DMSO-$d_6$

a) breitbandentkoppelt

b) breitbandentkoppelt mit geringer Entkoppler-senderleistung

c) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

Tab.68: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen von Tetryl (3) in DMSO-$d_6$

| zugeordneter Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-4 | 111.5 | $S_t$ | $^2J_{C-4,H-3} = {}^2J_{C-4,H-5} =$ 6 Hz |
| C-2,C-6 | 110.2 | $S_m$ | --- |
| C-1 | 99.0 | $S_m$ | --- |
| C-3,C-5 | 96.6 | $D_d$ | $J_{C-3,H-3} = J_{C-5,H-5} =$ 184 Hz<br>$^3J_{C-5,H-3} = {}^3J_{C-3,H-5} =$ 5 Hz |
| C-7 | 40.0 | Q | $J_{C-7,H_3-7} =$ 150 Hz |

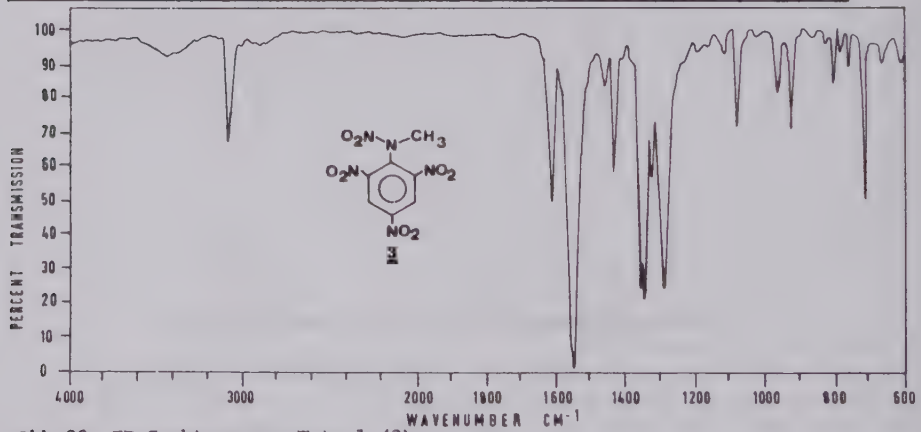



Abb.99: IR-Spektrum von Tetryl (3)

3080 $cm^{-1}$ : $\nu_{Aryl-H}$

2930 $cm^{-1}$ : $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung

1620, 1520 und 1420 $cm^{-1}$ : $\nu_{C=C}$ aromat., teilweise überlagert mit $\nu_{C-NO_2}$ und $\nu_{N-NO_2}$

1620 $cm^{-1}$ : $\nu_{asym.\ N-NO_2}$

1520 $cm^{-1}$ : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$

1480 $cm^{-1}$ : $\delta_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung

1370 und 1360 $cm^{-1}$ : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$

1280 $cm^{-1}$ : $\nu_{sym.\ N-NO_2}$

b) MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Addukt von Tetryl (5)
Darstellung nach Lit.[16]:

144 mg (0,5 mmol) Tetryl werden in 5 ml Aceton gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 1 ml 0,5N (0,5 mmol) ethanolischer Kalilauge versetzt. Nach vierstündigem Rühren fällt man die MEISENHEIMER-Verbindung mit über Natriumsulfat getrocknetem und über basisches Aluminiumoxid peroxidfrei gemachtem Diethylether aus. Unter Diethylether ist die Verbindung beständig; in Gegenwart von feuchter Luft zersetzt sich das tiefrote MEISENHEIMER-Salz schnell. Nach dem Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid und Paraffinschnitzel erhält man 184,2 mg des tiefroten MEISENHEIMER-Salzes, Ausb.: 184,2 mg (87% d. Th.).

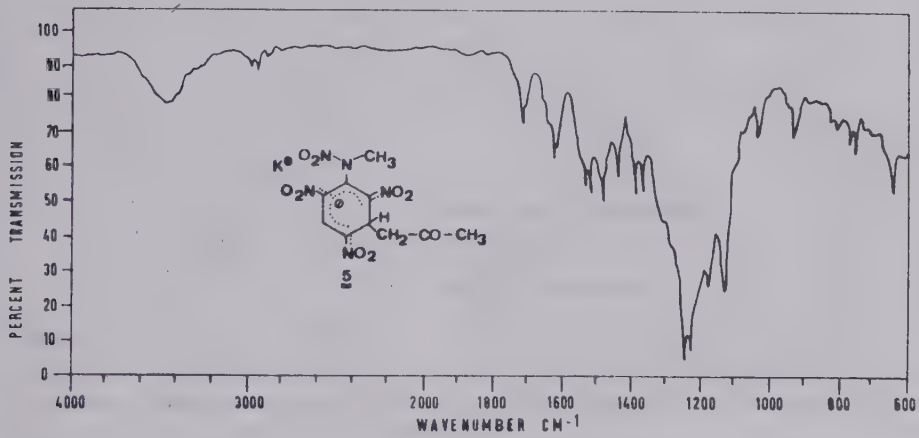



Abb.100: IR-Spektrum von 5 (KBr)

| | |
|---|---|
| 2920 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1700 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=O}$ |
| 1600 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ N-NO_2}$ |
| 1520 und 1480 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1430 $cm^{-1}$ | : $\delta_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1380 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 1240 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ N-NO_2}$ |

c) MEISENHEIMER-Propenid-Addukt von Tetryl (6)
Darstellung nach Lit.[16]:
144 mg (0,5 mmol) Tetryl werden in 1,5 ml Aceton-$d_6$ aufgelöst und tropfenweise mit 73 mg (1 mmol) Diäthylamin versetzt. Nach zwei Stunden fällt man den Niederschlag mit über Natriumsulfat getrocknetem und über basisches Aluminiumoxid peroxidfrei gemachtem Diethylether aus; der Niederschlag wird mit Aceton und Diethylether nachgewaschen und sofort im entsprechenden Lösungsmittel zur Messung gebracht (vgl. Kernresonanzuntersuchungen im Hauptteil). Tiefrotes MEISENHEIMER-Salz, Ausb.: 130 mg (47% d. Th.).

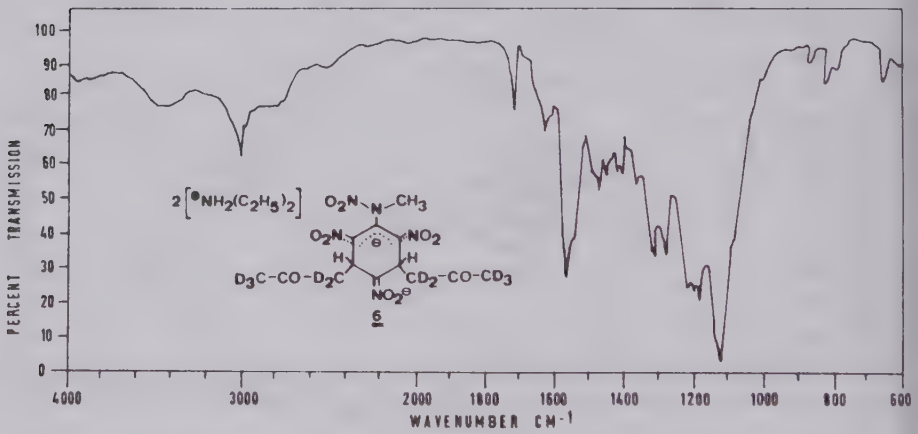



Abb.101: IR-Spektrum von 6 (KBr)

| | |
|---|---|
| 3400 $cm^{-1}$ | : $\nu_{N-H}$ |
| 2980 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1700 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=O}$ |
| 1650 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ N-NO_2}$ |
| 1580 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1450 $cm^{-1}$ | : $\delta_{N-H}$ |
| 1430 $cm^{-1}$ | : $\delta_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1330 und 1290 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 1220 und 1200 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ N-NO_2}$ |

Ad 4.2.3

a) Pikrinsäure (≙ Verbindung 2k aus dem Bamipinnitrierungsrückstand, vgl. S.26 und S. 168).

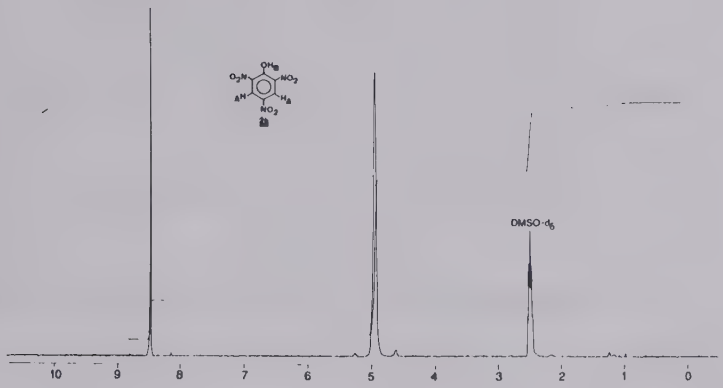



Abb.102: 80 MHz-$^1$H-NMR-Spektrum von Pikrinsäure (≙ Verbindung 2k) in DMSO-$d_6$; das Singulett bei 8.58 ppm entspricht den beiden aromatischen Protonen $H_A$ im Molekül.

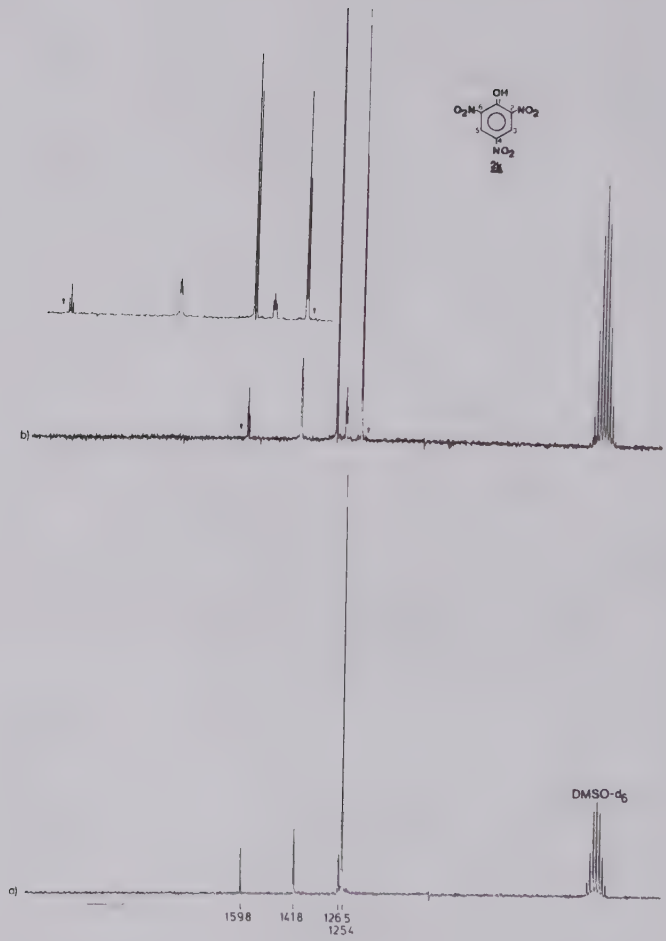



Abb.103a-c: $^{13}C$-{$^{1}H$}-NMR-Spektren der Pikrinsäure (≙ Verbindung 2k) in DMSO-$d_6$

a) breitbandentkoppelt

b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

Tab.69: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen von Pikrinsäure (≙ Verbindung 2k) in DMSO-$d_6$

| Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-1 | 159.8 | $S_t$ | $^3J_{C-1,H-3} = {}^3J_{C-1,H-5} =$ 6 Hz |
| C-2,C-6 | 141.8 | $S_d$ | $^2J_{C-2,H-3} = {}^2J_{C-6,H-5} =$ 4 Hz |
| C-4 | 126.5 | $S_t$ | $^2J_{C-4,H-3} = {}^2J_{C-4,H-5} =$ 5 Hz |
| C-3,C-5 | 125.4 | $D_d$ | $J_{C-3,H-3} = J_{C-5,H-5} =$ 174 Hz |
| | | | $^3J_{C-5,H-3} = {}^3J_{C-3,H-5} =$ 6 Hz |

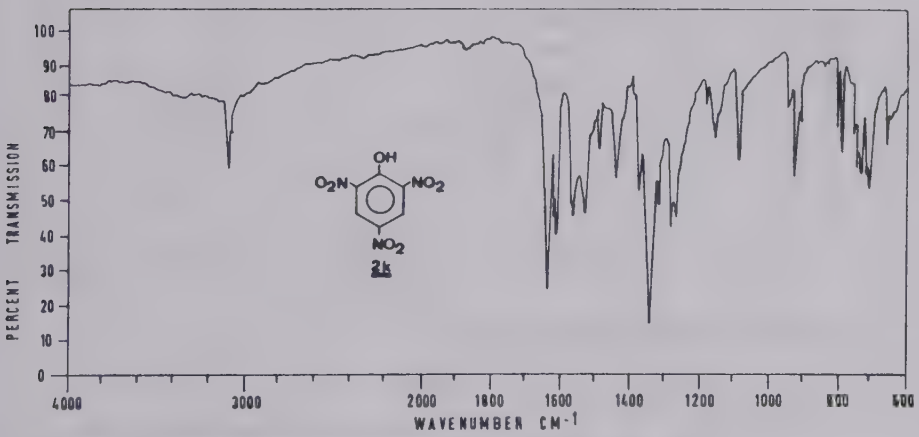



Abb.104: IR-Spektrum von Pikrinsäure (≙ Verbindung 2k) (KBr)

3080 $cm^{-1}$ : $\nu_{Aryl-H}$

1650, 1600, 1500 und 1450 $cm^{-1}$ : $\nu_{C=C\ aromat.}$

1550 und 1500 $cm^{-1}$ : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$

1320 und 1300 $cm^{-1}$ : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$

b) MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Addukt von Pikrinsäure (7)
Darstellung nach Lit.[23]:
229,1 mg (1 mmol) im Vakuum getrocknete Pikrinsäure werden in 50 ml Aceton gelöst, tropfenweise mit 3,5 ml (1,75 mmol) 0,5N ethanolischer Kalilauge versetzt und 15 Minuten gerührt. Der angefallene orangerote Niederschlag wird abgesaugt und danach mit 2x10 ml Aceton p.A. und Diethylether gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid und Paraffinschnitzel wird der orangerote Niederschlag im geeigneten Lösungsmittel zur Messung gebracht (Kernresonanzuntersuchungen siehe Hauptteil), Ausb.: 230 mg (72% d. Th.).

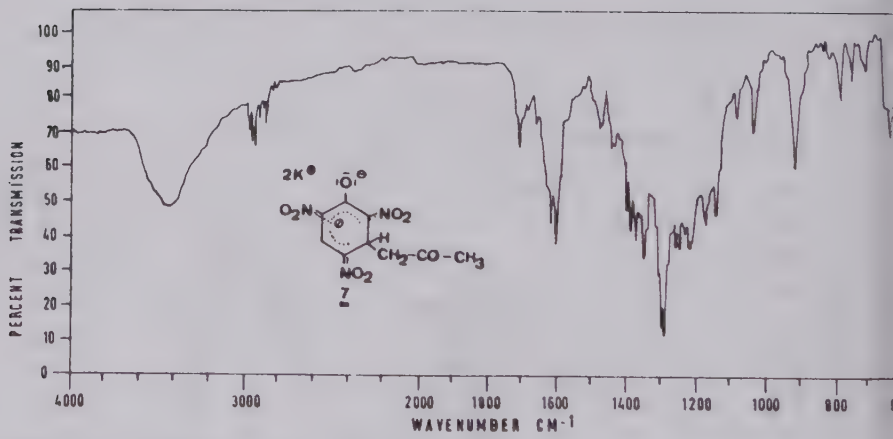



Abb.105: IR-Spektrum von 7 (KBr)

| | |
|---|---|
| 3400 $cm^{-1}$ | : $\nu_{OH}$ |
| 2950 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindu |
| 1700 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=O}$ |
| 1600 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1430 $cm^{-1}$ | : $\delta_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindu |
| 1320 und 1300 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |

Ad 4.2.4

a) 1,3,5-Trinitrobenzol (≙ Verbindung 2c aus dem Bamipinnitrierungsrückstand, vgl. S.26, 27 und S.162-164).

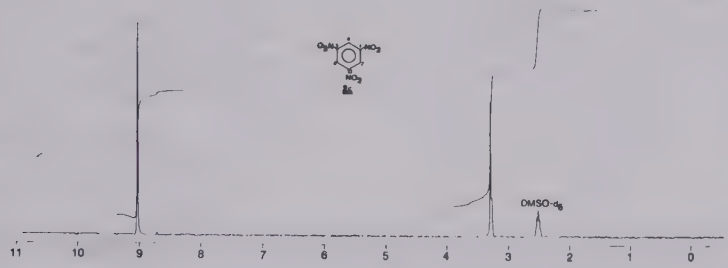



Abb.106: 90 MHz-$^{1}$H-NMR-Spektrum von 1,3,5-Trinitrobenzol (≙ Verbindung 2c) in DMSO-$d_6$; das Singulett bei 9.10 ppm entspricht den drei aromatischen Protonen.

Abb.107: $^{13}$C-{$^{1}$H}-NMR-Spektren von getrocknetem Trinitrobenzol (Bofors, Nobel Kemi) (≙ Verbindung 2c in DMSO-$d_6$

a) breitbandentkoppelt

b) alternierend gepulstes Doppelresonanzspektrum

Tab.70: Zuordnung der $^{13}C$-Resonanzen von 1,3,5-Trinitrobenzol ($\hat{=}$ Verbindung $\underline{\underline{2c}}$) in DMSO-$d_6$

| Kohlenstoff | ppm-Werte in DMSO-$d_6$ | Multiplizität | Kopplungskonstanten mit Kopplungspartnern |
|---|---|---|---|
| C-1,C-3,C-5 | 149.2 | $S_m$ | --- |
| C-2,C-4,C-6 | 124.6 | $D_t$ | $J_{C-2,H-2} = J_{C-4,H-4} = J_{C-6,H-6} = 180$ Hz; $^3J_{C-2,H-4} = {}^3J_{C-2,H-6} = {}^3J_{C-4,H-2} = {}^3J_{C-4,H-6} = {}^3J_{C-6,H-2} = {}^3J_{C-6,H-4} \cong 5$ Hz |

IR-Spektrum von 1,3,5-Trinitrobenzol vgl. Abb.82.

b) MEISENHEIMER-Cyclohexadienat-Addukt von Trinitrobenzol ($\underline{\underline{8}}$) Darstellung nach Lit.[46]:

213 mg (1 mmol) über Blaugel und Calciumchlorid getrocknetes Trinitrobenzol werden in 8 ml Aceton p.A. gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 2,2 ml 0,5N (1 mmol) ethanolischer Kalilauge versetzt. Nach vierstündigem Rühren fällt man das MEISENHEIMER-Salz mit über Natriumsulfat getrocknetem und über basischem Aluminiumoxid peroxidfrei gemachtem Diethylether aus. Man wäscht den violetten Niederschlag zunächst mit Aceton und Diethylether aus. Nach dem Trocknen im Vakuum über Calciumchlorid und Paraffinschnitzel erhält man einen rotvioletten Niederschlag, Ausb.: 304 mg (98% d. Th.).

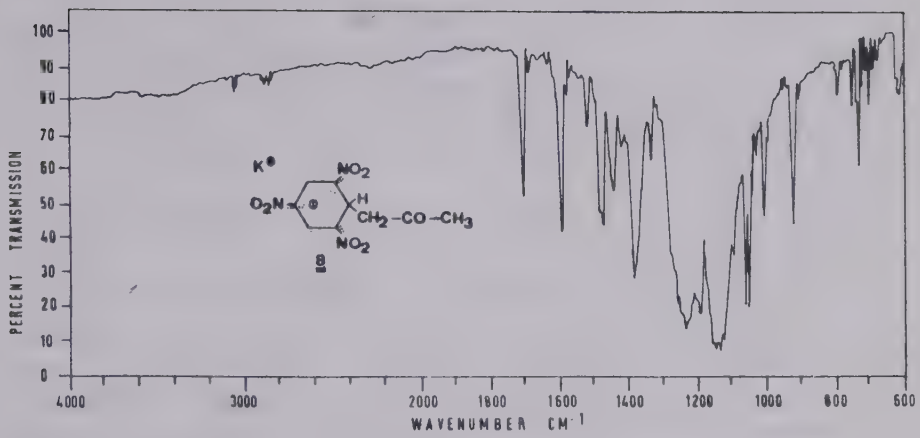



Abb.108: IR-Spektrum von 8 (KBr)

| | |
|---|---|
| 3040 $cm^{-1}$ | : $\nu_{Aryl-H}$ |
| 2940 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1710 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C=O}$ |
| 1600 $cm^{-1}$ | : $\nu_{asym.\ C-NO_2}$ |
| 1430 $cm^{-1}$ | : $\delta_{C-H}$ sym. und asym. der aliphat. C-H-Bindung |
| 1390 $cm^{-1}$ | : $\nu_{sym.\ C-NO_2}$ |
| 1240 $cm^{-1}$ | : $\nu_{C-N}$ |

Die $^{1}H$- und $^{13}C$-NMR-Spektren von Tetryl, Pikrinsäure und Trinitrobenzol wurden aufgenommen, um in den NMR-Spektren der entsprechenden MEISENHEIMER-Salze entstandene Zersetzungsprodukte bzw. nicht umgesetzte Ausgangssubstanzen einfacher identifizieren zu können.

## 7 Literaturverzeichnis


1 K.-A. Kovar, Dtsch. Apoth. Ztg. 110, 1059 (1970).

2 K.-A. Kovar, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 379 (1972).

3 K.-A. Kovar, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 76 (1974).

4 K.-A. Kovar, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 100 (1974).

5 K.-A. Kovar, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 264 (1974).

6 K.-A. Kovar und R. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 453 (1978).

7 K.-A. Kovar und U. Bitter, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 561 (1974).

8 K.-A. Kovar und U. Bitter, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 708 (1974).

9 K.-A. Kovar und W. Rohlfes, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 352 (1981).

10 W. Staedtel, Liebigs Ann. Chem. 217, 214 (1883).

11 I. Fleming, Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979.

12 H.F. Holleman, Rec. Trav. Chim. Pays Bas. 49, 112 (1930).

13 C.J. Pouchert und J.R. Cambell, The Aldrich Library of NMR Spectra, 1974.

14 P. van den Berg, Rec. Trav. Chim. Pays Bas. 55, 1053 (1936).

15 P. van den Berg, Rec. Trav. Chim. Pays Bas. 55, 841 (1936).

16 Dissertation U. Bitter, Tübingen 1973.

17a Dissertation D. Linden, Tübingen 1982.

17b K.-A. Kovar und D. Linden, Pharm. Acta Helv. 58, 66 (1983).

18 H.B. Kagan, Org. Stereochemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.

19 M.J. Strauss, Chem. Rev. 70, 667 (1970).

20 M.I. Foremann, R. Forster und M.J. Strauss, J. Chem. Soc. B 1970, 147.

21 H.S. Gutowsky, J. Chem. Phys. 37, 2196 (1970).

22 E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl, W. Simon, Strukturaufklärung organ. Verbindungen, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, 1981.

23 K.-A. Kovar, Habilitationsschrift, Tübingen 1972.

24 M. Kimura, M. Kawata, M. Nakadate, N. Obi und M. Kawazoe, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 16, 634 (1968).

25 E. Buncel und A.R. Norris und K.E. Russel, Q. Rev. 22 123 (1967).

26 R.S. Mulliken, J. Am. Chem. Soc. 74, 811 (1952).
27 P. Buck, Angew. Chem. 81, 136 (1969).
28 G. Briegleb, Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe, Springer-Verlag Berlin, 1961.
29 M. Kimura, M. Kawata, M. Nakadate, N. Obi und M. Kawazoe, Chem. Pharm. Bull. 16, 634 (1968).
30 M.R. Crampton, Adv. Phys. Org. Chem. 7, 211 (1969).
31 R.J. Pollit und B.C. Saunders, J. Chem. Soc. (London) 1965, 4615.
32 M.R. Crampton und H.A. Khan, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1972, 733.
33a T. Momose, Y. Ohkura und K. Kohashi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 17, 858 (1965).
33b K. Kohashi, Y. Ohkura und T. Momose, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 18, 2151 (1970).
33c K. Kohashi, Y. Ohkura und T. Momose, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 19, 213 (1971).
33d K. Kohashi, Y. Ohkura und T. Momose, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 19, 2065 (1971).
34 M.R. Crampton und V. Gold, J. Chem. Soc. 82, 237 (1970).
35 H. Kessler, Angew. Chem. 82, 237 (1970).
36 H. Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
37 F.A.L. Anet und A.J.R. Bourn, J. Am. Soc. 89, 760 (1967).
38 A. Forst und R. Pearson, Kinetik und Mechanismus homogener chemischer Reaktionen, Verlag Chemie Weinheim, 1967.
39 R.J. Kurland, M.B. Rubin und W.B. Wise, J. Chem. Phys. 40, 2426 (1964).
40 T. Momose, T. Kabeya, K. Kohashi und Y. Ohkura 21, 2168 (1973).
41 M.R. Crampton und V. Gold, J. Chem. Soc. (B), 1966, 498.
42 E. Breitmaier und G. Bauer, $^{13}$C-NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977.
43 E. Breitmaier, G. Haas und W. Voelter, Atlas of Carbon-$^{13}$NMR-Data, London u.a., Heyden, 1979.
44 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Spektroskopische Methoden der organ. Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1979.
45 Dissertation M. Abdel Hamid, Tübingen 1983.
46 K.-A. Kovar und E. Breitmaier, Chem. Ber. 111, 1646 (1978).

## Lebenslauf

| | |
|---|---|
| Name: | Ilse Schlecht |
| Geburtstag: | 08. Januar 1956 |
| Geburtsort: | Ebersbach/Fils, Kreis Göppingen |
| Eltern: | Gerhard Schlecht, Gastwirt und Metzgermeister und Gertrud Schlecht, geb. Weiss |

### Schulischer Werdegang

| | |
|---|---|
| Grundschule: | Hardtschule Ebersbach/Fils<br>April 1963 bis November 1966 |
| Gymnasium: | Mörike-Gymnasium Göppingen<br>Dezember 1966 bis Juni 1975 |
| Reifeprüfung: | 14. Mai 1975 |

### Beruflicher Werdegang

| | |
|---|---|
| Studium der Chemie: | Universität Tübingen<br>WS 1975/76 |
| Studium der Pharmazie: | Universität Tübingen<br>SS 1976 bis SS 1979 |
| Pharmaziepraktikum: | Schloss-Apotheke Donzdorf, Kreis Göppingen<br>Dezember 1979 bis Dezember 1980 |
| Pharmazeut. Prüfungen: | 1. Abschnitt: 4. September 1978<br>2. Abschnitt: 23. November 1979<br>3. Abschnitt: 19. Dezember 1980 |
| Approbation: | 03. März 1981 |
| Beginn der vorliegenden Arbeit: | Dezember 1980 |
| Abschluss der Arbeit: | September 1983 |
| Wiss. Hilfskraft: | Dezember 1981 bis Juli 1982 |
| Wiss. Angestellte: | September 1982 bis September 1983 |

Meine akademischen Lehrer außer Herr Prof.Dr. K.-A. Kovar waren die Professoren und Dozenten:

H.P.T. Ammon (Pharmakologie)
H. Auterhoff, J.E. Schultz (Pharmazeutische Chemie)
E. Bayer, E. Lindner (Chemie)
R.E. Bader (Hygiene, Mikrobiologie)
E. Graf, H. Hamacher (Pharmazeutische Technologie)
E. Reinhard (Pharmakognosie)
H. Seiler (Physik)

Druck und Gesamtherstellung:
H. Hummel, Bismarckstr. 116/6
D-7410 Reutlingen, Tel. 07121/45377